

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

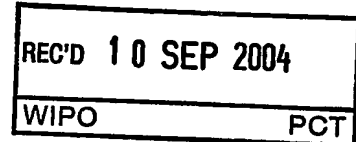
22. 7. 2004

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日  
Date of Application: 2 0 0 3 年 7 月 2 4 日

出 願 番 号  
Application Number: 特 願 2 0 0 3 - 2 7 8 8 5 2  
[ST. 10/C]: [ J P 2 0 0 3 - 2 7 8 8 5 2 ]



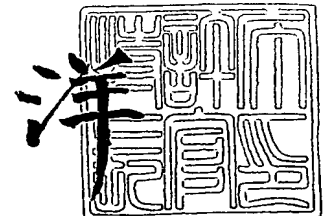
出 願 人  
Applicant(s): 山之内製薬株式会社

PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2 0 0 4 年 8 月 2 6 日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小 川



【書類名】 特許願  
【整理番号】 0000003297  
【提出日】 平成15年 7月24日  
【あて先】 特許庁長官 殿  
【国際特許分類】 C07D215/16  
A61K 31/47

【発明者】  
【住所又は居所】 茨城県つくば市御幸が丘 2 1 山之内製薬株式会社内  
【氏名】 四月朔日 晋

【発明者】  
【住所又は居所】 茨城県つくば市御幸が丘 2 1 山之内製薬株式会社内  
【氏名】 古賀 祐司

【発明者】  
【住所又は居所】 茨城県つくば市御幸が丘 2 1 山之内製薬株式会社内  
【氏名】 森友 博幸

【発明者】  
【住所又は居所】 茨城県つくば市御幸が丘 2 1 山之内製薬株式会社内  
【氏名】 平山 復志

【発明者】  
【住所又は居所】 茨城県つくば市御幸が丘 2 1 山之内製薬株式会社内  
【氏名】 盛谷 由美子

【発明者】  
【住所又は居所】 茨城県つくば市御幸が丘 2 1 山之内製薬株式会社内  
【氏名】 高崎 淳

【特許出願人】  
【識別番号】 000006677  
【氏名又は名称】 山之内製薬株式会社  
【代表者】 竹中 登一

【代理人】  
【識別番号】 100089200  
【弁理士】  
【氏名又は名称】 長井 省三  
【電話番号】 03-5916-5111

【選任した代理人】  
【識別番号】 100098501  
【弁理士】  
【氏名又は名称】 森田 拓  
【電話番号】 03-5916-5111

【選任した代理人】  
【識別番号】 100109357  
【弁理士】  
【氏名又は名称】 矢野 恵美子  
【電話番号】 03-5916-5111

【手数料の表示】  
【予納台帳番号】 005348  
【納付金額】 21,000円

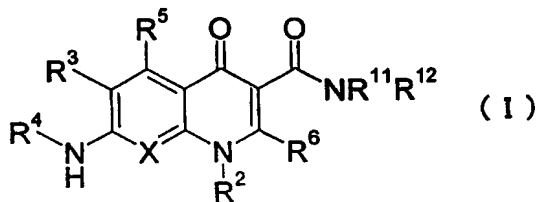
【提出物件の目録】  
【物件名】 特許請求の範囲 1  
【物件名】 明細書 1  
【物件名】 要約書 1

## 【書類名】特許請求の範囲

## 【請求項 1】

式 (I) で示されるキノロン誘導体又はその製薬学的に許容される塩。

## 【化 1】



[式中の記号は、以下の意味を示す。]

$R^{11}$ : (1)  $R^{12}$  が H 以外を示す場合: H、又はそれぞれ置換されていてもよい低級アルキル若しくは低級アルケニル。(2)  $R^{12}$  が H を示す場合: H、それぞれ置換されていてもよい低級アルキル若しくは低級アルケニル、-OH、-O-低級アルキル、置換されていてもよいアミノ、又は -C(=NH)-NH<sub>2</sub>。

$R^{12}$ : H、又はそれぞれ置換されていてもよい低級アルキル、シクロアルキル、アリール、非芳香族ヘテロ環若しくは芳香族ヘテロ環。

あるいは、 $R^{11}$  と  $R^{12}$  は隣接する窒素原子とともに一体となって、置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環を示してもよい。

$R^2$ : それぞれ置換されていてもよい低級アルキル、低級アルケニル、シクロアルキル、アリール若しくは非芳香族ヘテロ環。

$R^3$ : H、ハロゲン、1つ以上のハロゲンで置換されていてもよい低級アルキル、-OH、-O-低級アルキル、若しくは -S-低級アルキル。

$R^4$ : それぞれ置換されていてもよい低級アルキル、シクロアルキル、アリール若しくは非芳香族ヘテロ環。

X: C- $R^7$  又は N。

$R^5$ 、 $R^6$ 、及び  $R^7$ : 同一又は異なって、H、ハロゲン、若しくは 1つ以上のハロゲンで置換されていてもよい低級アルキル。]

## 【請求項 2】

$R^3$  がハロゲンであり、 $R^4$  がそれぞれ置換されていてもよいシクロアルキル若しくは非芳香族ヘテロ環であり、X が CH であり、 $R^5$  及び  $R^6$  が H である請求項 1 記載の化合物。

## 【請求項 3】

$R^3$  がフルオロであり、 $R^4$  がそれぞれ置換されていてもよいシクロヘキシル、シクロヘプチル若しくはテトラヒドロチオピラニルである請求項 2 記載の化合物。

## 【請求項 4】

請求項 1 記載の化合物を有効成分とする医薬。

## 【請求項 5】

血小板凝集阻害剤である請求項 4 記載の医薬。

## 【書類名】 明細書

【発明の名称】 キノロン誘導体又はその塩

## 【技術分野】

【0001】

本発明は、医薬、殊に血小板凝集阻害剤として有用な、新規キノロン誘導体又はその塩及び該化合物を有効成分とする医薬に関する。

## 【背景技術】

【0002】

血小板はDonneによって1842年に発見されて以来、長い間、止血に必要な血液中の1成分として扱われてきた。今日では血小板は単に止血機構の主役を演ずるだけでなく臨床的に注目される動脈硬化の成立、血栓性疾患を含む循環器疾患、癌転移、炎症、移植後の拒絶反応、さらに免疫反応への関与など多機能性を示すことが明らかにされており、血栓性疾患、虚血性疾患に対して、薬剤あるいは物理的方法によって血行の再開を図る治療が行なわれている。しかしながら、最近、血行再建が行なわれた後に、内皮細胞を含む血管組織の破綻、あるいは薬剤そのものによる線溶・凝固バランスの崩壊等で、血小板の活性化、粘着、凝集が亢進する現象が発見され臨床的にも問題になっている。例えば、t-PA等を用いた血栓溶解療法により再疎通が得られた後、線溶能、凝固能が活性化され、全身の凝固・線溶バランスが崩壊することが明らかになってきた。临床上は再閉塞をもたらす治療上大きな問題となっている（非特許文献1）。一方、狭心症、心筋梗塞など冠動脈狭窄、大動脈狭窄を基盤とした疾患の治療にPTCA療法やステント留置術が急速に普及して一定の成果を挙げている。しかし、これらの治療法は内皮細胞を含む血管組織を傷害し、急性冠閉塞、さらに慢性期に起こる再狭窄が問題となっている。このような血行再建療法後の種々の血栓性弊害（再閉塞等）に血小板が重要な役割を果たしている。従って、抗血小板剤の有効性が期待されるところであるが、従来の抗血小板剤では十分な効果が証明されるまでには至っていない。

【0003】

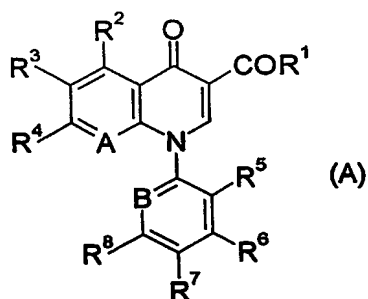
これらの循環器系疾患の予防又は治療剤としては、アスピリン、インドメタシン、シロスタゾール、プロスタグランジン $I_2$ 、プロスタグランジン $E_1$ 、チクロピジン、ジピリダモール等の血小板凝集阻害剤が使用されてきた。また近年、血小板凝集の最終段階を阻害し、強い血小板凝集阻害活性を有するGPIIb/IIIa拮抗剤が開発されたが、その使用は血栓症急性期の点滴静注に限定されている（非特許文献2）。

【0004】

近年、抗血小板剤として使用されているチクロピジンに関して、その活性代謝物がADP受容体であるP2Y $_{12}$ を阻害することにより、血小板凝集阻害作用を発揮していることが明らかとなった。その後、P2Y $_{12}$ 阻害作用を有する化合物として、トリアゾロ[4,5-D]ピリミジン誘導体（特許文献1）、ピペラジン及び／又はホモピペラジン誘導体（特許文献2、特許文献3）等が報告されている。

また、キノロン誘導体としては、抗菌作用を有する式（A）で示される化合物（特許文献4）が知られているが、これらの誘導体について血小板凝集阻害作用を有することは知られていない。

【化2】



(式中の記号は、該公報参照)

このような状況下、急性期ばかりか慢性期にも高い安全性と明確な薬効を兼ね備えた抗血小板剤の開発が切望されている。

【0005】

【非特許文献1】ジャーナル・オブ・ジ・アメリカン・カレッジ・オブ・カルディオロジー (Journal of the American College of Cardiology)、1988年、第12巻、p.616-623

【非特許文献2】総合臨床、2003年、第52巻、p.1516-1521

【特許文献1】国際公開第W0 00/34283号パンフレット

【特許文献2】国際公開第W0 02/098856号パンフレット

【特許文献3】国際公開第W0 03/022214号パンフレット

【特許文献4】国際公開第W0 98/23592号パンフレット

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

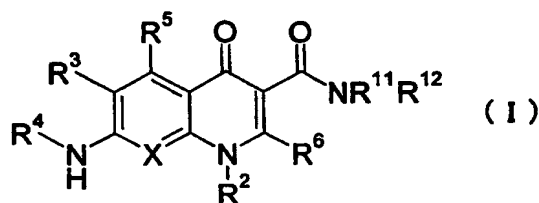
血小板凝集に対して、リスクベネフィットに優れた阻害作用を有する化合物の開発が切望されているところ、本発明者等は、新規なキノロン誘導体が優れた血小板凝集阻害作用を有することを見出し、本発明を完成させた。

【課題を解決するための手段】

【0007】

即ち、本発明によれば、式(I)で示されるキノロン誘導体又はその製薬学的に許容される塩が提供される。

【化3】



[式中の記号は、以下の意味を示す。]

$R^{11}$ : (1)  $R^{12}$ がH以外を示す場合: H、又はそれぞれ置換されていてもよい低級アルキル若しくは低級アルケニル。(2)  $R^{12}$ がHを示す場合: H、それぞれ置換されていてもよい低級アルキル若しくは低級アルケニル、-OH、-O-低級アルキル、置換されていてもよいアミノ、又は-C(=NH)-NH<sub>2</sub>。

$R^{12}$ : H、又はそれぞれ置換されていてもよい低級アルキル、シクロアルキル、アリール、非芳香族ヘテロ環若しくは芳香族ヘテロ環。

あるいは、 $R^{11}$ と $R^{12}$ は隣接する窒素原子とともに一体となって、置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環を示してもよい。

$R^2$ : それぞれ置換されていてもよい低級アルキル、低級アルケニル、シクロアルキル、アリール若しくは非芳香族ヘテロ環。

$R^3$ : H、ハロゲン、1つ以上のハロゲンで置換されていてもよい低級アルキル、-OH、-O-低級アルキル、若しくは-S-低級アルキル。

$R^4$ : それぞれ置換されていてもよい低級アルキル、シクロアルキル、アリール若しくは非芳香族ヘテロ環。

X: C- $R^7$ 又はN。

$R^5$ 、 $R^6$ 、及び $R^7$ : 同一又は異なって、H、ハロゲン、若しくは1つ以上のハロゲンで置換されていてもよい低級アルキル。]

【0008】

なお、式(I)で示される化合物における $R^{11}$ として、好ましくはHである。

また、式(I)で示される化合物における $R^1$ として、好ましくは $-CO_2H$ 、 $-SO_3H$ 及び $-P(O)(OH)_2$ からなる群より選択される1つ以上の基でそれぞれ置換されている低級アルキル若しくはアリール、あるいは $-CO_2H$ 、 $-SO_3H$ 及び $-P(O)(OH)_2$ からなる群より選択される1つ以上の基で置換されている低級アルキルで置換されたアリールであり；より好ましくは $-CO_2H$ 、 $-SO_3H$ 及び $-P(O)(OH)_2$ からなる群より選択される1つ以上の基でそれぞれ置換されているメチル、エチル、プロピル若しくはフェニル、あるいは $-CO_2H$ 、 $-SO_3H$ 及び $-P(O)(OH)_2$ からなる群より選択される1つ以上の基でそれぞれ置換されているメチル若しくはエチルで置換されたフェニルであり；さらに好ましくはカルボキシメチル若しくは2-ホスフォエチルである。

また、式(I)で示される化合物における $R^2$ として、好ましくは低級アルキル若しくはシクロアルキルであり；より好ましくはエチル、イソプロピル若しくはシクロペンチルである。

また、式(I)で示される化合物における $R^3$ として、好ましくはハロゲンであり；より好ましくはフルオロ若しくはブromoであり；さらに好ましくはフルオロである。

また、式(I)で示される化合物における $R^4$ として、好ましくはシクロアルキル若しくは非芳香族ヘテロ環であり；より好ましくはシクロヘキシル、シクロヘプチル若しくはテトラヒドロチオピラニルである。

また、式(I)で示される化合物におけるXとして、好ましくはCHである。

また、式(I)で示される化合物における $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ として、好ましくはHである。

#### 【0009】

また、式(I)で示される化合物のうち、好ましくは、 $R^3$ がハロゲンであり、 $R^4$ がそれぞれ置換されていてもよいシクロアルキル若しくは非芳香族ヘテロ環であり、XがCHであり、 $R^5$ 及び $R^6$ がHである化合物であり；

より好ましくは、 $R^3$ がフルオロであり、 $R^4$ がそれぞれ置換されていてもよいシクロヘキシル、シクロヘプチル若しくはテトラヒドロチオピラニルであり、XがCHであり、 $R^5$ 及び $R^6$ がHである化合物である。

さらに、本発明によれば、式(I)で示される化合物を有効成分とする医薬、特に血小板凝集阻害剤である医薬が提供される。

#### 【0010】

本発明化合物は、3位がアミノカルボニルで置換され、7位がアミノで置換されたキノリン-4-オン若しくは1,8-ナフチリジン-4-オン誘導体である点に化学構造上の特徴を有する。また、本発明化合物は、血小板凝集阻害作用を有する点に薬理学上の特徴を有する。

#### 【発明の効果】

#### 【0011】

本発明の化合物及びその塩は、優れた血小板凝集阻害作用を有していることから、医薬、特に血小板凝集阻害剤として有用である。従って、本発明化合物は血小板凝集による血栓形成に密接に関連する循環器系疾患、例えば、不安定狭心症、急性心筋梗塞及びその二次予防、冠動脈バイパス術後、PTCA術若しくはステント留置術後の再閉塞及び再狭窄、冠動脈血栓溶解促進及び再閉塞予防等の虚血性心疾患；一過性脳虚血発作(TIA)、脳梗塞、くも膜下出血(血管れん縮)等の脳血管障害；慢性動脈閉塞症等の末梢動脈性疾患；等の予防及び／又は治療薬、並びに心臓外科又は血管外科手術時の補助薬として有用である。

#### 【発明を実施するための最良の形態】

#### 【0012】

本発明化合物をさらに説明すると次の通りである。

本明細書中、「低級」なる語は、特に断らない限り炭素数1乃至6個の直鎖又は分枝状の炭素鎖を意味する。

従って、「低級アルキル」とは、 $C_{1-6}$ のアルキルを意味し、具体的には例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル若しくはヘキシル、又はイソプロピル若しくはtert-ブチル等のこれらの構造異性体であり、好ましくは $C_{1-4}$ アルキルのメチル、エチル、

プロピル、ブチル、イソブチルである。

「低級アルケニル」とは、 $C_{2-6}$ のアルケニルを意味し、具体的には例えば、エテニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニルが挙げられ、好ましくは $C_{2-3}$ アルケニルのエテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、3-プロペニルである。

【0013】

「シクロアルキル」とは、部分的に不飽和結合を有していてもよい $C_{3-8}$ の非芳香族の炭化水素環の1価基を意味し、具体的には例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロオクチル、シクロヘキセニル、シクロオクタジエニル等が挙げられ、好ましくはシクロペンチル若しくはシクロヘキシルである。

「アリール」とは、単環乃至3環の $C_{6-14}$ の芳香族の炭化水素環の1価基を意味し、具体的には例えば、フェニル、ナフチル等が挙げられ、好ましくはフェニルである。

【0014】

「非芳香族ヘテロ環」とは、部分的に不飽和結合を有していてもよく、アリール若しくは芳香族ヘテロ環と縮合していてもよい窒素、酸素、硫黄等のヘテロ原子を有する3乃至10員環、好ましくは5乃至7員環の1価基を意味し、具体的には例えば、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、アゼピニル、モルホニル、チオモルホニル、ピラゾリジニル、ジヒドロピロリル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロチオピラニル、テトラヒドロチエニル等が挙げられ、好ましくはピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、アゼピニル、モルホニル、チオモルホニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニルである。

「芳香族ヘテロ環」とは、窒素、酸素及び硫黄からなる群より選択される同一又は異なるヘテロ原子を1乃至4個含有する、ベンゼン環と縮合されていてもよい芳香族ヘテロ環の1価基を意味し、具体的には例えば、ピロリル、フリル、チエニル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、フラザニル、ピリジル、ピラニル、チオピラニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジル、インドリル、イソインドリル、インドリジニル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、ベンゾイミダゾリル、インダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサジアゾニル、キノリル、イソキノリル、クロメニル、ベンゾチオピラニル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、ベンゾジオキソリル、ベンゾジオキシニル、ベンゾジオキセピニル、カルバゾリル等が挙げられ、これらの環を構成する窒素原子及び／又は硫黄原子は酸化されていてもよい。また、これらの環は部分的に飽和されていてもよい。好ましくはピリジル、フリル、チエニル、インドリル、インダゾリル、ベンゾトリアゾリルである。

「ハロゲン」とは、ハロゲン原子の1価基を意味し、具体的には例えばフルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード等が挙げられ、好ましくはフルオロ、クロロである。

【0015】

本明細書において、「置換されていてもよい」の語の許容される置換基としては、それぞれの基の置換基として、当該技術分野で通常用いられる置換基であればいずれでもよい。また、それぞれの基に同一又は異なる置換基が1つ以上存在していてもよい。

【0016】

$R^{12}$ における「置換されていてもよいシクロアルキル」、「置換されていてもよいアリール」、「置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環」、「置換されていてもよい芳香族ヘテロ環」； $R^{11}$ と $R^{12}$ が隣接する窒素原子とともに示す「置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環」； $R^2$ における「置換されていてもよいシクロアルキル」、「置換されていてもよいアリール」、「置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環」；及び $R^4$ における「置換されていてもよいシクロアルキル」、「置換されていてもよいアリール」、「置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環」において許容される置換基としては、以下の(a)乃至(h)に示される基が挙げられる。また、 $R^{11}$ における「置換されていてもよい低級アルキル」、「置換されていてもよい低級アルケニル」； $R^{12}$ における「置換されていてもよい低級アルキル」； $R^2$ における「置換されていてもよい低級アルキル」、「置換されていてもよ

い低級アルケニル」； $R^4$ における「置換されていてもよい低級アルキル」において許容される置換基としては、以下の（a）乃至（g）に示される基が挙げられる。 $R^{12}$ における「置換されていてもよいアミノ」において許容される置換基としては、以下の（e）乃至（h）に示される基が挙げられる。また、なお、 $R^Z$ は、 $-OH$ 、 $-O$ -低級アルキル、1つ又は2つの低級アルキルで置換されていてもよいアミノ、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^Z$ 、1つ又は2つの低級アルキルで置換されていてもよいカルバモイル、アリール（このアリールはハロゲンで置換されていてもよい）、芳香族ヘテロ環及びハロゲンからなる群より選択される1つ以上の基で置換されていてもよい低級アルキルを示す。

（a）ハロゲン。

（b） $-OH$ 、 $-OR^Z$ 、 $-O$ -アリール、 $-OCO-R^Z$ 、オキソ（ $=O$ ）、 $-OSO_3H$ 、 $-OP(O)(O-R^Z)_2$ 、 $-P(O)(O-R^Z)_2$ 、 $-OP(O)(OH)(O-R^Z)$ 、 $-P(O)(OH)(O-R^Z)$ 、 $-OP(O)(OH)_2$ 、 $-P(O)(OH)_2$ 。

（c） $-SH$ 、 $-SR^Z$ 、 $-S$ -アリール、 $-SO-R^Z$ 、 $-SO$ -アリール、 $-SO_2-R^Z$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_2$ -アリール、1つ又は2つの $R^Z$ で置換されていてもよいスルファモイル。

（d）1つ又は2つの $R^Z$ で置換されていてもよいアミノ、 $-NHCO-R^Z$ 、 $-NHCO$ -アリール、 $-NHSO_2-R^Z$ 、 $-NHSO_2$ -アリール、ニトロ。

（e） $-CHO$ 、 $-CO-R^Z$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2-R^Z$ 、1つ又は2つの $R^Z$ 若しくはアリールで置換されていてもよいカルバモイル、 $-CO$ -非芳香族ヘテロ環（この非芳香族ヘテロ環は $-CO_2H$ 若しくは $-CO_2-R^Z$ で置換されていてもよい）、シアノ。

（f）アリール若しくはシクロアルキル。なお、これらの基は、 $-OH$ 、 $-O$ -低級アルキル、1つ又は2つの低級アルキルで置換されていてもよいアミノ、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^Z$ 、1つ又は2つの低級アルキルで置換されていてもよいカルバモイル、アリール、芳香族ヘテロ環、ハロゲン及び $R^Z$ からなる群より選択される1つ以上の基でそれぞれ置換されていてもよい。

（g）芳香族ヘテロ環若しくは非芳香族ヘテロ環。なお、これらの基は、 $-OH$ 、 $-O$ -低級アルキル、オキソ（ $=O$ ）、1つ又は2つの低級アルキルで置換されていてもよいアミノ、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^Z$ 、1つ又は2つの低級アルキルで置換されていてもよいカルバモイル、アリール、芳香族ヘテロ環、ハロゲン及び $R^Z$ からなる群より選択される1つ以上の基でそれぞれ置換されていてもよい。

（h）上記（a）乃至（g）に示される置換基より選択される1つ以上の基で置換されていてもよい低級アルキル。

#### 【0017】

式（I）で示される本発明化合物には、置換基の種類によっては、不斉炭素原子を含む場合があり、これに基づく光学異性体が存在しうる。本発明はこれらの光学異性体の混合物や単離されたものをすべて包含する。また、本発明化合物は互変異性体が存在する場合があるが、本発明にはこれらの異性体の分離したもの、あるいは混合物が含まれる。また、ラベル体、即ち、本発明化合物の1つ以上の原子を放射性同位元素若しくは非放射性同位元素で置換した化合物も本発明に包含される。

#### 【0018】

また、本発明の化合物は、塩を形成する場合もあり、かかる塩が製薬学的に許容されうる塩である限りにおいて本発明に包含される。具体的には、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの無機酸や、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、アスパラギン酸又はグルタミン酸などの有機酸との酸付加塩、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム等の金属を含む無機塩基、メチルアミン、エチルアミン、エタノールアミン、リジン、オルニチン等の有機塩基との塩やアンモニウム塩等が挙げられる。さらに、本発明は本発明化合物及びその製薬学上許容される塩の各種の水和物や溶媒和物及び結晶多形を有する物質も包含する。なお、本発明化合物には、生体内において代謝されて式（I）を有する化合物又はその塩に変換される化合物、いわゆるプロドラッグもすべて包含される。本発明のプロドラッグを形成する基としては、Prog. Med. 5:2157-2161(1985)に記載されている基や、廣川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻 分子設計163-198ページに記載されている基が挙



げられる。

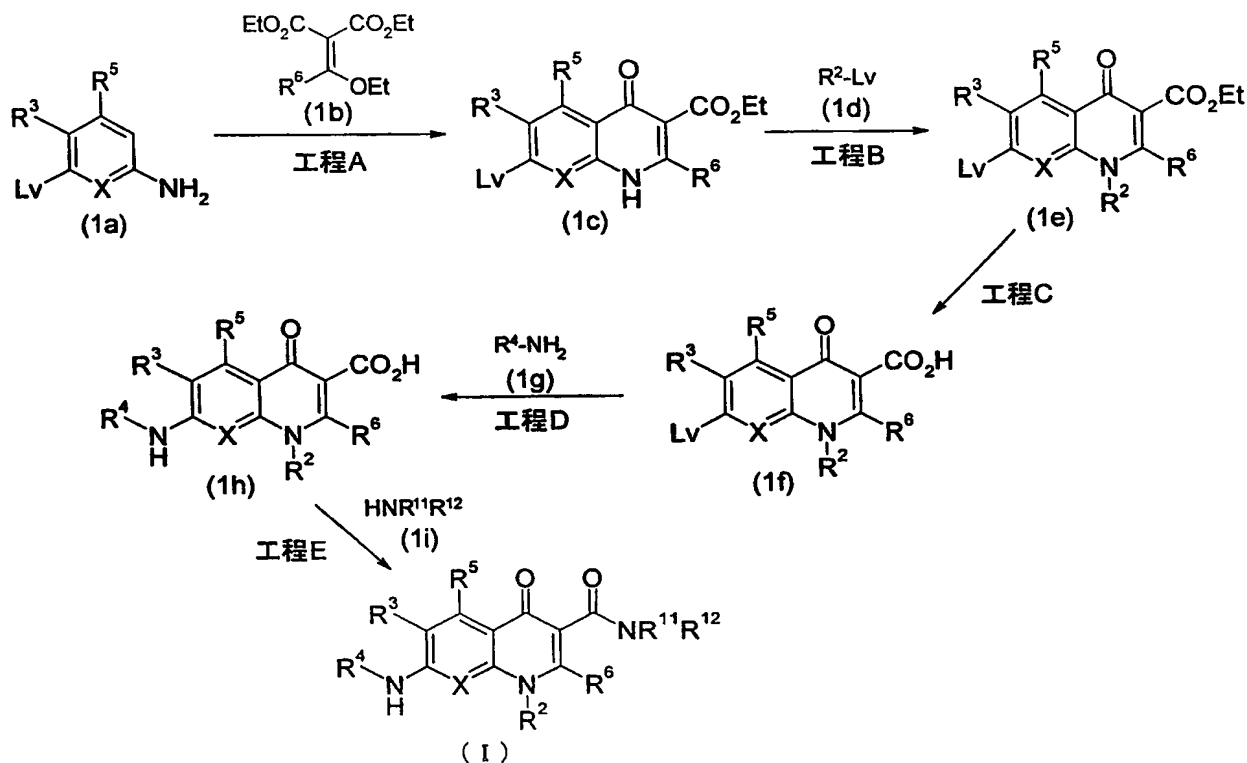
【0019】

本発明化合物及びその製薬学的に許容される塩は、その基本骨格あるいは置換基の種類に基づく特徴を利用し、種々の公知の合成法を適用して製造することができる。以下に代表的な製法を例示する。なお、官能基の種類によっては、当該官能基を原料ないし中間体の段階で適当な保護基、すなわち容易に当該官能基に転化可能な基に置き換えておくことが製造技術上効果的な場合がある。しかるのち、必要に応じて保護基を除去し、所望の化合物を得ることができる。このような官能基としては例えば水酸基やカルボキシル基、アミノ基などを挙げることができ、それらの保護基としては例えばグリーン (Greene) 及びウッツ (Wuts) 著、「Protective Groups in Organic Synthesis (third edition)」に記載の保護基を挙げることができ、これらを反応条件に応じて適宜用いればよい。

【0020】

(第一製法)

【化4】



(式中、R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、Xは上述の基を示し、Lvはその反応に応じた脱離基を示す。以下同様。)

【0021】

(工程A)

本工程は、化合物(1a)と化合物(1b)との縮合・環化反応により、化合物(1c)を製造する工程である。

本工程の縮合・環化反応は、無溶媒下、若しくは高沸点の溶媒(ジフェニルエーテル等が好適に用いられる)存在下、加熱下乃至加熱還流下において行うことができる。

【0022】

(工程B)

本工程は、化合物(1c)と化合物(1d)のアルキル化反応により、化合物(1e)を製造する工程である。

本工程の化合物(1d)における脱離基Lvは、アルキル化反応において常用される脱離基であればいずれでもよく、プロモ、ヨード、クロロ等のハロゲン、メタンスルホニルオキ

シ、p-トルエンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ等のスルホニルオキシが好適に用いられる。J. Med. Chem., 23, 1358-1363, 1980. に記載された方法、あるいはそれに準じた方法を採用することができる。

#### 【0023】

##### (工程C)

本工程は、化合物(1e)を加水分解反応に付すことにより、化合物(1f)を製造する工程である。

本工程の加水分解反応は、化合物(1e)に対し、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン(THF)、ジオキサン等のエーテル類；ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類；メタノール(MeOH)、エタノール(EtOH)、2-プロパノール等のアルコール類；N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)；N,N-ジメチルアセトアミド(DMA)；N-メチルピロリドン；ジメチルスルホキシド(DMSO)；ピリジン；水等の反応に不活性な溶媒中、硫酸、塩酸、臭化水素酸等の鉱酸、ギ酸、酢酸等の有機酸等の酸存在下；又は水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム若しくはアンモニア等の塩基存在下、冷却下乃至加熱還流下に行うことができる。反応温度は化合物、反応試薬により適宜選択することができる。

#### 【0024】

##### (工程D)

本工程は、化合物(1f)の脱離基を化合物(1g)のアミノ基で置換し、化合物(1h)を製造する工程である。

本工程の化合物(1f)における脱離基Lvは、芳香族求核置換反応において常用される脱離であればいずれでもよく、フルオロ、クロロ、ブromo等のハロゲン；メタンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ等のスルホニルオキシ；低級アルキルスルホニル、アリールスルホニル等のスルホニル；等が好適に用いられる。工程Dにおいてスルホニルを脱離基Lvとする場合には、スルホニルをLvとして有する化合物(1a)を出発原料として使用できる他、対応するスルファニルをLvとして有する化合物(1a)を出発原料とし、適切な工程、例えば工程Bの後に、例えばm-クロロ過安息香酸等を用いた酸化反応により、Lvをスルホニルに変換し、工程Dの置換反応に供することもできる。

本工程の置換反応は、無溶媒下、若しくは芳香族炭化水素類、エーテル類、ハロゲン化炭化水素類、DMF、DMSO、酢酸エチル(EtOAc)等のエステル類、アセトニトリル等の反応に不活性な溶媒、あるいはアルコール類等の溶媒中、化合物(1f)と化合物(1g)とを等モル乃至一方を過剰量用い、室温乃至加熱還流下に行うことができる。化合物によっては、有機塩基(トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン等が好適に用いられる)、又は金属塩塩基(炭酸カリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム等が好適に用いられる)の存在下に行うのが有利な場合がある。

#### 【0025】

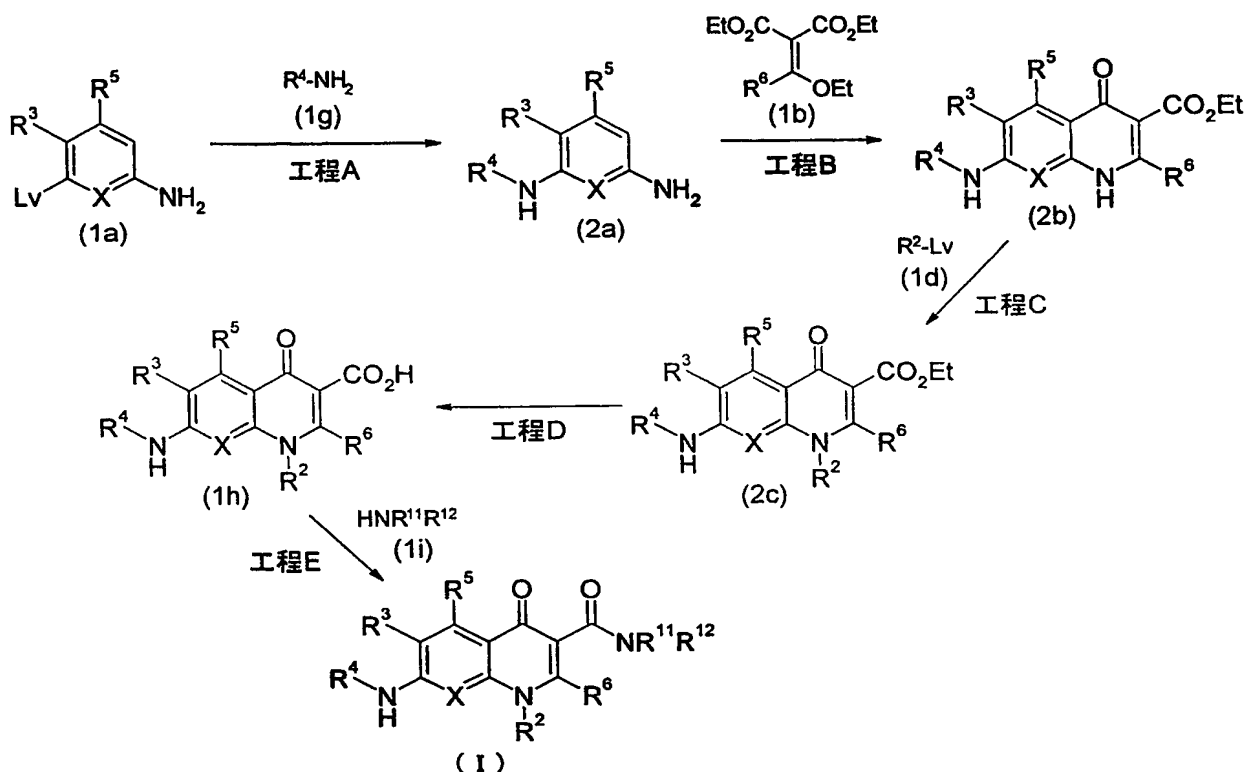
##### (工程E)

本工程は、化合物(1h)若しくはその反応性誘導体と化合物(1i)とのアミド化により本発明化合物(I)を製造する工程である。

本工程のアミド化は、当業者が通常用いるアミド化を採用することができるが、特に、カルボニルジイミダゾール(CDI)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(WSC·HCl)、ジシクロヘキシルカルボジイミド、ジフェニルホスフォルアジド、ジエチルホスフォルシアニド等の縮合剤を使用するのが好適である。

使用する反応性誘導体や縮合剤によっても異なるが、通常ハロゲン化炭化水素類、芳香族炭化水素類、エーテル類、DMF、DMSO等の反応に不活性な溶媒中、冷却下、冷却乃至室温下、室温乃至加熱還流下に行われる。

#### 【0026】

(第二製法)  
【化5】

## 【0027】

## (工程A)

本工程は、化合物 (1a) の脱離基を化合物 (1g) のアミノ基で置換し、化合物 (2a) を製造する工程であり、第一製法工程 D に準じて行うことができる。

また、本工程は、パラジウム触媒を用いた置換反応より行うこともでき（この場合、化合物 (1a) のLvとしては、プロモ、ヨード等のハロゲン、トリフルオロメタンスルホニルオキシが好適に用いられる）、Tetrahedron Lett., 38, 6359-6362, 1997. に記載された方法、あるいはそれに準じた方法を採用することができる。

## (工程B)

本工程は、化合物 (2a) と化合物 (1b) との縮合・環化反応により、化合物 (2b) を製造する工程であり、第一製法工程 A に準じて行うことができる。

## (工程C)

本工程は、化合物 (2b) と化合物 (1d) のアルキル化反応により、化合物 (2c) を製造する工程であり、第一製法工程 B に準じて行うことができる。

## (工程D)

本工程は、化合物 (2c) を加水分解反応に付すことにより、化合物 (1h) を製造する工程であり、第一製法工程 C に準じて行うことができる。

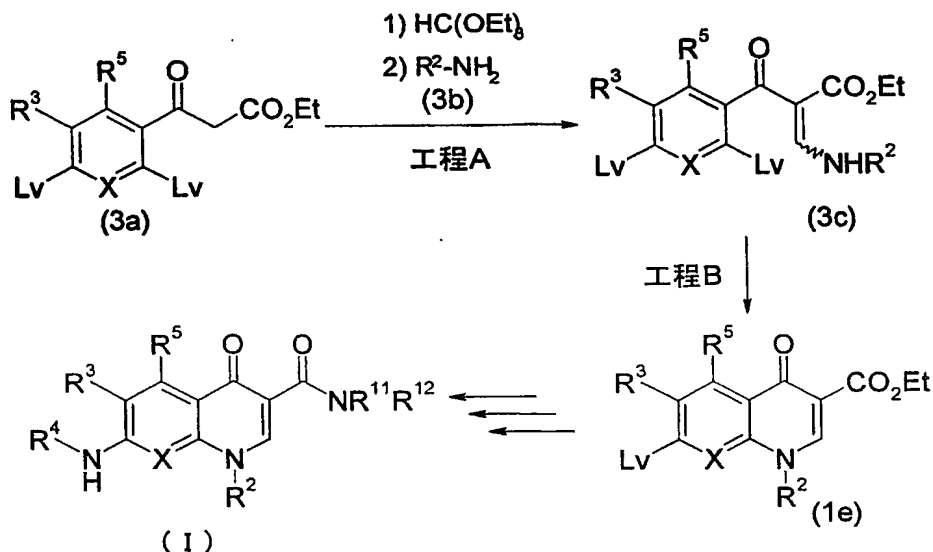
## (工程E)

本工程は、化合物 (1h) 若しくはその反応性誘導体と化合物 (1i) とのアミド化により本発明化合物 (I) を製造する工程であり、第一製法工程 E に準じて行うことができる。

## 【0028】

## (第三製法)

## 【化6】



## 【0029】

本製法は、特に $\text{R}^2$ の嵩高さによって、第一製法工程B若しくは第二製法工程Cにおいて $\text{R}^2$ が導入しにくい場合にも採用しうる製造法である。

## (工程A)

本工程は、化合物(3a)とオルトギ酸エステルによる縮合反応に続く化合物(3b)による付加脱離反応により、化合物(3c)を製造する工程である。

本工程のオルトギ酸エステルによる縮合反応は、無水酢酸等のオルトギ酸エステルから発生するアルコール類を捕捉する試薬を溶媒として、又はハロゲン化炭化水素類、エーテル類、芳香族炭化水素類、DMF、DMSO、酢酸エチル(EtOAc)等のエステル類、アセトニトリル等の反応に不活性な溶媒中、オルトギ酸エステルから発生するアルコール類を捕捉する試薬を作用させ、室温乃至加熱還流下に行うことができる。

上記縮合反応に続く付加脱離反応は、アルコール類、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、芳香族炭化水素類、DMF、DMSO等の反応に不活性な溶媒中、冷却下、室温下乃至加熱還流下に行うことができる。なお、化合物(3b)を過剰量用いて反応を行うこともできる。

## (工程B)

本工程は、化合物(3c)のアミノ基の分子内環化反応により、化合物(1e)を製造する工程である。

本工程の分子内環化反応は、第一製法工程Dに準じて行うことができる。なお、本工程においては、反応を円滑に進行させるため、水素化ナトリウム等の金属塩塩基の存在下に行うのが有利である。

本工程により製造された化合物(1e)を、第一製法工程C、工程D、工程Eに付すことにより、本発明化合物(I)を製造することができる。

## 【0030】

さらに、式(I)で示されるいくつかの化合物は以上のように得られた本発明化合物から公知のアルキル化、アシル化、置換反応、酸化、還元、加水分解等、当業者が通常採用しうる工程を任意に組み合わせることにより製造することもできる。

このようにして製造された本発明化合物は、遊離のまま、又は常法による造塩処理を施し、その塩として単離・精製される。単離・精製は、抽出、濃縮、留去、結晶化、濾過、再結晶、各種クロマトグラフィー等の通常の化学操作を適用して行われる。

## 【0031】

各種の異性体は異性体間の物理化学的性質の差を利用して常法により単離できる。例え

バラセミ混合物は、例えば酒石酸等の一般的な光学活性酸とのジアステレオマー塩に導き光学分割する方法などの一般的なラセミ体分割法により、光学的に純粋な異性体へ導くことができる。また、ジアステレオ混合物は、例えば分別結晶化又は各種クロマトグラフィーなどにより分離できる。また、光学活性な化合物は適当な光学活性な原料を用いることにより製造することもできる。

#### 【0032】

本発明化合物の薬理作用は以下の試験により確認された。

##### (i) ヒト血小板凝集阻害活性測定試験

健常人（成人男子）より1/10容クエン酸ナトリウムにて採血を行ない、De Marcoらの方法（J. Clin. Invest., 77, 1272-1277, 1986）に従い、多血小板血漿（PRP）を調製した。PRPは、自動血球計数器（MEK-6258、日本光電）を用いて、 $3 \times 10^8$ /mlに調製して使用した。凝集惹起剤であるADPはエム・シー・メディカル社の製品を使用した。血小板凝集は血小板凝集計（NBSヘマトレーサー212；エム・シー・メディカル社）を用いて測定した。即ち、PRP（80  $\mu$ l）と本発明化合物溶液又は溶媒（10%DMSO）（10  $\mu$ l）を37℃で1分間インキュベート後、ADP（5  $\mu$ M）を10  $\mu$ l添加し、透過光の変化を5分間記録しその血小板凝集曲線下面積を指標に血小板凝集50%阻害濃度（IC<sub>50</sub>）を算出した。その結果を表1に示す。

#### 【0033】

【表1】

##### ヒト血小板凝集阻害作用

被験化合物	ヒト血小板凝集 50%阻害濃度 (IC <sub>50</sub> ) / $\mu$ M
実施例138	12
実施例145	28

#### 【0034】

##### (i i) ヒトP2Y<sub>12</sub>と2-methylthio-ADP (2-MeS-ADP) との結合に対する置換試験

10cmシャーレにC6-15細胞を、 $1 \times 10^6$ 細胞となるようにDMEM培地を用いて播種し1日培養した後、プラスミド8  $\mu$ gのpEF-BOS-dhfr-ヒトP2Y<sub>12</sub>と0.8  $\mu$ gのpEF-BOS-neo (Nucleic Acid Res., 18, 5322, 1990) をトランスフェクション試薬 (LipofectAMINE 2000 ; GIBCO BRL社製) を用いて遺伝子導入した。

前記の遺伝子導入操作から24時間経過した後、遺伝子導入した細胞を回収し、0.6mg/mLのG418 (GIBCO BRL社製) を含有するDMEM培地に懸濁した後、段階希釈して10cmシャーレに播き直した。2週間後に出現したコロニーを個別に取得し、P2Y<sub>12</sub>タンパク質発現C6-15細胞として、以下の実験に使用した (WO 02/36631, Mol. Pharmacol., 60, 432, 2001)。

P2Y<sub>12</sub>タンパク質発現C6-15細胞を培養後、細胞を回収した。細胞をPBSで洗浄後、5mmol/LのEDTAとプロテアーゼインヒビターカクテルセットComplete<sup>TM</sup>（ベリンガー・マンハイム社製）を含有する20mmol/LのTrisHCl (pH7.4) に懸濁してポリトロンにてホモジナイズした。超遠心を行った後、沈殿を1mmol/LのEDTA、100mmol/LのNaClおよびComplete<sup>TM</sup>を含有する50mmol/LのTrisHCl (pH7.4) に懸濁し、これを膜画分とした。

上記作製のP2Y<sub>12</sub>タンパク質発現C6-15細胞膜画分10  $\mu$ gに試験化合物 ( $10^{-10} \sim 10^{-4}$  mol/L) と0.25nmol/Lの [<sup>3</sup>H]-2-MeS-ADP (80Ci/mmol, Amersham Pharmacia Biotech社製) を添加し、100mmol/LのNaClと50mmol/LのMgCl<sub>2</sub>を含有する50mmol/LのTrisHCl (pH7.4) 中で室温で1時間インキュベーションした後、セルハーベスターにてガラスフィルターに回収した。ガラスフィルターにマイクロシンチレーターを加え、液体シンチレーションカウンターで放射活性を測定した。また、同時に前述の試験において化合物を添加しないもの、最終濃度1  $\mu$ mol/Lの2-MeS-ADPを加えたものをそれぞれ総結合量、非特異的結合量として放射活性を測定した。試験化合物の各濃度の測定値を総結合量、非特異的結合量でノーマライズし、置換曲線の理論式に対して非線形回帰を行なって、P2Y<sub>12</sub>タンパク質と2-MeS-ADPの結合に対する試験化合物の阻害活性IC<sub>50</sub>を算出した。その結果を表2に示す。

【0035】

【表2】

P2Y<sub>12</sub>と2-MeS-ADPの結合に対する阻害活性

被験化合物	結合阻害活性(IC <sub>50</sub> ) / nM
実施例138	57
実施例145	23

【0036】

本発明の医薬は、式(I)で示される本発明化合物の1種以上と、通常製剤化に用いられる、薬剤用担体、賦形剤、その他添加剤を用いて、通常使用されている方法によって調製することができる。投与は錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤等による経口投与、静注、筋注等の注射剤、又は坐剤、経鼻、経粘膜、経皮などによる非経口投与のいずれの形態であってもよい。

【0037】

本発明による経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、1種以上の活性物質が、少なくとも1種の不活性な希釈剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等と混合される。組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばステアリン酸マグネシウム等の滑沢剤、繊維素グリコール酸カルシウム等の崩壊剤、安定化剤、溶解補助剤等を含有していてもよい。錠剤又は丸剤は必要によりショ糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等の糖衣又は胃溶性若しくは腸溶性のフィルムで被覆してもよい。

【0038】

経口投与のための液体組成物は、薬剤的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水、エタノール(EtOH)を含む。この組成物は不活性な希釈剤以外に湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性又は非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を含有する。水性の溶液剤、懸濁剤としては、例えば注射用蒸留水及び生理食塩水が含まれる。非水性の溶液剤、懸濁剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油等の植物油、EtOH等のアルコール類、ポリソルベート80等がある。このような組成物は、さらに防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定剤、溶解補助剤等の補助剤を含んでいてもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化される。これらはまた無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解して使用することもできる。

【0039】

通常経口投与の場合、1日の投与量は、体重あたり約0.0001~50 mg/kg、好ましくは約0.001~10 mg/kgが適当で、さらに好ましくは0.01~1 mg/kgが適当であり、これを1回であるいは2乃至4回に分けて投与する。静脈投与される場合は、1日の投与量は体重あたり約0.0001~1 mg/kg、好ましくは約0.0001~0.1 mg/kgが適当で、1日1回乃至複数回に分けて投与する。投与量は症状、年齢、性別等を考慮して個々の場合に応じて適宜決定される。

【実施例】

【0040】

以下、実施例により本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例により何ら制限されるものではない。なお、実施例において使用される原料化合物には新規な物質も含まれており、そのような原料化合物の公知物からの製造法を参考例として説明する。

【0041】

参考例1

3-プロモ-4-フルオロ安息香酸をトルエンに溶解させ、tert-ブタノール、トリエチルアミン、ジフェニルホスホリルアジドを順に加えた後、100℃で20時間攪拌し、tert-ブチル(3-プロモ-4-フルオロフェニル)カルバマートを得た。

FAB-MS(Neg); 288, 290( $M^+ - 1$ )

【0042】

#### 参考例 2

参考例 1 の化合物をトルエンに溶解させ、アニリン、炭酸セシウム、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウムを順に加えた後、110℃で2日間攪拌し、tert-ブチル(3-アニリノ-4-フルオロフェニル)カルバマートを得た。この化合物をEtOAcに溶解させ、4M HCl-EtOAc溶液を加えた後、室温で1日間攪拌し、4-フルオロ-N<sup>3</sup>-フェニルベンゼン-1,3-ジアミンを得た。

FAB-MS(Pos); 203( $M^+ + 1$ )

【0043】

#### 参考例 3

3,4-ジフルオロアニリンに、室温にてエトキシメチレンマロン酸ジエチルを加えた後、130℃で17時間攪拌した。さらに反応液にジフェニルエーテルを加えた後、260℃で1時間攪拌した。反応液を室温まで放冷することによって得られる固体をろ取し、エチル 6,7-ジフルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシラートを得た。

参考例 3 の方法と同様にして表 3 に示す参考例 4 ~ 6 を、それぞれ対応する原料を使用して製造した。

【0044】

なお、表中の記号は以下の意味を示す(以下同様)。

Rf: 参考例番号、Ex: 実施例番号 (Exの欄に実施例番号のみが記載されている場合、その化合物がフリー体であることを示し、実施例番号の後に斜線 (/) 及びHClが記載されている場合、その化合物が塩酸塩であることを示す。)、

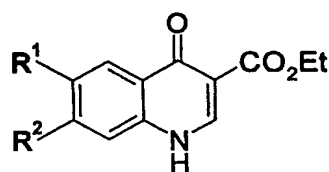
Data: 物理学的データ、

R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>A</sup>, R<sup>B</sup>, R<sup>C</sup>, R<sup>D</sup>, R<sup>E</sup>, R<sup>F</sup>, X: 一般式中の置換基 (Me: メチル、Et: エチル、iPr: イソプロピル、iBu: イソブチル、tBu: tert-ブチル、nPen: ノルマルペンチル、cPr: シクロプロピル、cBu: シクロブチル、cPen: シクロペンチル、cHex: シクロヘキシル、cHep: シクロヘプチル、cOct: シクロオクチル、Ph: フェニル、Py: ピリジル、fur: フリル、the: チエニル、Bn: ベンジル、btria: ベンゾトリアゾリル、bimid: ベンゾイミダゾリル、pyrr: ピロリジニル、pipe: ピペリジニル、pipa: ピペラジニル、mor: モルホリニル、THF: テトラヒドロフラニル、THP: テトラヒドロピラニル、THSP: テトラヒドロチオピラニル、Boc: tert-ブチルオキシカルボニル、Ac: アセチル、Bz: ベンゾイル、tri: トリ、di: ジ。置換基の前の数字は置換位置を示し、従って、例えば4-EtO<sub>2</sub>C-1-pipeは4-エトキシカルボニルピペリジン-1-イルを、2-the-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH-は2-(チオフェン-2-イル)エチルアミノを示す。)、

Syn: 製造方法 (数字は、その番号を実施例番号として有する実施例化合物と同様に、対応する原料を用いて製造したことを示す)。

【0045】

【表 3】



Rf	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Data
3	F	F	FAB-MS(Pos); 254(M <sup>+</sup> +1)
4	Br	F	FAB-MS(Pos); 314,316(M <sup>+</sup> +1)
5	F	Ph-NH-	FAB-MS(Pos); 327(M <sup>+</sup> +1)
6	H	F	FAB-MS(Pos); 236(M <sup>+</sup> +1)

【0046】

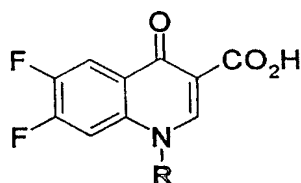
## 参考例 7

Organic Preparations and Procedures International, 29, 231-234, 1997. に準じて製造したエチル 3-(2-クロロ-4,5-ジフルオロフェニル)-3-オキソプロパノアートを無水酢酸に溶解させ、室温にてオルトギ酸エチルを加えた後、150℃で1時間攪拌し、減圧下濃縮した。得られた残留物をEtOHに溶解させ、氷冷下にてシクロペンチルアミンを加えた後、室温で1時間攪拌し、減圧下濃縮した。得られた残留物を1,4-ジオキサランに溶解させ、室温にて60%水素化ナトリウムを加えた後、80℃で4時間攪拌し、減圧下濃縮し、塩酸水を加えクロロホルムで抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。得られた残留物を酢酸に溶解させ、室温にて6M HCl aqを加えた後、120℃で5.5時間攪拌し、1-シクロペンチル-6,7-ジフルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸を得た。

参考例 7 の方法と同様にして表 4 に示す参考例 8 ~ 10 を、それぞれ対応する原料を使用して製造した。

【0047】

【表 4】



Rf	R	Data
7	cPen	FAB-MS(Pos); 294(M <sup>+</sup> +1)
8	iPr	FAB-MS(Pos); 268(M <sup>+</sup> +1)
9	Ph	FAB-MS(Pos); 302(M <sup>+</sup> +1)
10	cHex	FAB-MS(Pos); 308(M <sup>+</sup> +1)

【0048】

## 参考例 11

参考例 5 の化合物をDMFに懸濁させ、氷冷下にて炭酸カリウム、ヨウ化エチルを順に加えた後、室温で4日間攪拌し、エチル 7-アニリノ-1-エチル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシラートを得た。この化合物を1M NaOH aqに懸濁させ、100℃で1時間攪拌し、7-アニリノ-1-エチル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸を得た。

FAB-MS(Pos); 327(M<sup>+</sup>+1)

【0049】



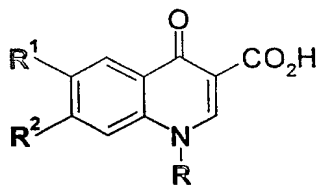
## 参考例 12

参考例 3 の化合物を DMF に懸濁させ、氷冷下にて炭酸カリウム、ヨウ化エチルを順に加えた後、室温で 24 時間攪拌し、クロロホルムで抽出し、減圧下濃縮した。得られた残留物を酢酸に懸濁させ、室温にて 6M HCl aq を加えた後、120℃ で 4 時間攪拌し、6,7-ジフルオロ-1-エチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸を得た。

参考例 12 の方法と同様にして表 5 に示す参考例 13 ~ 18 を、それぞれ対応する原料を使用して製造した。

【0050】

【表 5】



	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R	Data
12	F	F	Et	FAB-MS(Pos); 254(M <sup>+</sup> +1)
13	F	F	Me	FAB-MS(Pos); 240(M <sup>+</sup> +1)
14	F	F	Bn	FAB-MS(Pos); 316(M <sup>+</sup> +1)
15	F	F	4-MeO-Bn	FAB-MS(Pos); 346(M <sup>+</sup> +1)
16	F	F	allyl	FAB-MS(Pos); 266(M <sup>+</sup> +1)
17	H	F	Et	FAB-MS(Pos); 236(M <sup>+</sup> +1)
18	Br	F	Et	FAB-MS(Pos); 314,316(M <sup>+</sup> +1)

【0051】

## 参考例 19

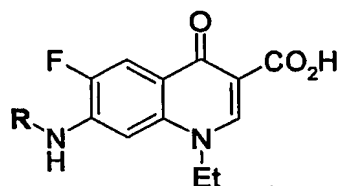
参考例 12 の化合物を DMSO に懸濁させ、室温にてシクロヘキシルアミンを加えた後、80℃ で 2 時間攪拌し、80% 酢酸水で再結晶することによって 7-(シクロヘキシルアミノ)-1-エチル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸を得た。

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 1.10-1.25(m, 1H), 1.27-1.50(m, 7H), 1.60-1.70(m, 1H), 1.72-1.82(m, 2H), 1.90-2.00(m, 2H), 3.55-3.67(m, 1H), 4.53(q, J=7.4Hz, 2H), 6.65(dd, J=2.2, 8.1Hz, 1H), 6.79(d, J=7.4Hz, 1H), 7.79(d, J=11.3Hz, 1H), 8.83(s, 1H), 15.78(s, 1H)

参考例 19 の方法と同様にして表 6 ~ 7 に示す参考例 20 ~ 39 を、それぞれ対応する原料を使用して製造した。

【0052】

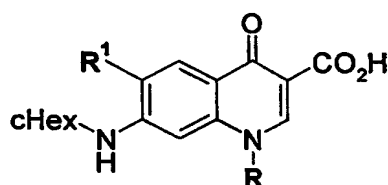
【表 6】



Rf	R	Data
19	cHex	FAB-MS(Pos); 333(M <sup>+</sup> +1)
20	iPr	FAB-MS(Pos); 293(M <sup>+</sup> +1)
21	tBu	FAB-MS(Pos); 307(M <sup>+</sup> +1)
22	4-THP	FAB-MS(Pos); 335(M <sup>+</sup> +1)
23	cPen	FAB-MS(Pos); 319(M <sup>+</sup> +1)
24	1-Boc-4-pipe	FAB-MS(Pos); 434(M <sup>+</sup> +1)
25	Ph	FAB-MS(Pos); 327(M <sup>+</sup> +1)
26	cHep	FAB-MS(Pos); 347(M <sup>+</sup> +1)
27	cOct	FAB-MS(Pos); 361(M <sup>+</sup> +1)
28	1-Me-cHex	FAB-MS(Pos); 347(M <sup>+</sup> +1)
29	4-THSP	FAB-MS(Pos); 351(M <sup>+</sup> +1)

【0053】

【表 7】



Rf	R <sup>1</sup>	R	Data
30	F	Me	FAB-MS(Pos); 319(M <sup>+</sup> +1)
31	F	iPr	FAB-MS(Pos); 347(M <sup>+</sup> +1)
32	F	Bn	FAB-MS(Pos); 395(M <sup>+</sup> +1)
33	F	cPen	FAB-MS(Pos); 373(M <sup>+</sup> +1)
34	F	4-MeO-Bn	FAB-MS(Pos); 425(M <sup>+</sup> +1)
35	F	Ph	FAB-MS(Pos); 381(M <sup>+</sup> +1)
36	F	cHex	FAB-MS(Pos); 387(M <sup>+</sup> +1)
37	F	allyl	FAB-MS(Pos); 345(M <sup>+</sup> +1)
38	H	Et	FAB-MS(Pos); 315(M <sup>+</sup> +1)
39	Br	Et	FAB-MS(Pos); 393,395(M <sup>+</sup> +1)

【0054】

参考例 40

参考例 38 の化合物に DMF、N-クロロスクシンイミドを加え、70℃で3時間攪拌し、8-クロロ-7-(シクロヘキシルアミノ)-1-エチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸を得た。

FAB-MS(Pos); 349(M<sup>+</sup>+1)

【0055】

参考例 41

参考例 19 の化合物を DMF に懸濁させ、室温にて 1,1'-カルボニルビス-1H-イミダゾールを加えた後、100℃で24時間攪拌し、7-(シクロヘキシルアミノ)-1-エチル-6-フルオロ-3-

(1H-イミダゾール-1-イルカルボニル)キノリン-4(1H)-オンを得た。

NMR(CDC1<sub>3</sub>) δ; 1.25-1.53(m, 5H), 1.59(t, J=7.6Hz, 3H), 1.65-1.76(m, 1H), 1.80-1.90(m, 2H), 2.05-2.15(m, 2H), 3.34-3.45(m, 1H), 4.22(q, J=7.6Hz, 2H), 4.57-4.66(m, 1H), 6.44(d, J=6.4Hz, 1H), 7.04-7.05(m, 1H), 7.51-7.53(m, 1H), 7.99(d, J=12.0Hz, 1H), 8.12(s, 1H), 8.15-8.16(m, 1H).

【0056】

#### 実施例 1

参考例 33 の化合物400 mgをDMF 5.0 mlに懸濁させ、室温にて1,1'-カルボニルビス-1H-イミダゾール350 mgを加えた後、100℃で20時間攪拌した。得られた反応液に、氷冷下にてトリエチルアミン0.2 ml、グリシンエチルエステル 塩酸塩180 mgを順に加えた後、さらに室温で5時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、水を加えクロロホルムで抽出した。得られる有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し減圧下濃縮した。得られる固体をEtOHから再結晶することによって、エチル ( {[7-(シクロヘキシルアミノ)-1-シクロペンチル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-イル]カルボニル} アミノ) アセタート408 mgを得た。

【0057】

#### 実施例 2

参考例 41 の化合物300 mgをDMF 5.0 mlに溶解させ、氷冷下にてトリエチルアミン0.2 ml、グリシンエチルエステル 塩酸塩120 mgを順に加え、室温で4.5時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、水を加えクロロホルムで抽出した。得られる有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し減圧下濃縮した。得られる固体をEtOHから再結晶することによって、エチル ( {[7-(シクロヘキシルアミノ)-1-エチル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-イル]カルボニル} アミノ) アセタート219 mgを得た。

【0058】

#### 実施例 3

参考例 41 の化合物をDMF 3.0 mlに溶解させ、氷冷下にて0-トリメチルシリルヒドロキシルアミン150 mgを加えた後、50℃で5.5時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、MeOH 5.0 mlを加え、氷冷下にて1M HCl aq 4.0 mlを加え、室温で2時間、ついで50℃で2.5時間攪拌した。室温まで放冷して得られる固体をEtOAcで洗浄し、さらに80%酢酸水で再結晶することで7-(シクロヘキシルアミノ)-1-エチル-6-フルオロ-N-ヒドロキシ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボキサミド141 mgを得た。

【0059】

#### 実施例 4

実施例 33 の化合物300 mgをEtOH 5.0 mlに懸濁させ、氷冷下にて3M HCl aq 1.0 mlを加えた後、50℃で22時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、水を加え、1M NaOH aqで中和し、10% MeOH-クロロホルムで抽出した。得られる有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し減圧下濃縮した。得られる固体をEtOHで洗浄することによって、7-(シクロヘキシルアミノ)-1-エチル-6-フルオロ-4-オキソ-N-[(1RS, 2SR, 3RS, 4SR)-2,3,4-トリヒドロキシシクロペンチル]-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボキサミド230 mgを得た。

【0060】

#### 実施例 5

実施例 28 の化合物360 mgを塩化メチレン5.0 mlに溶解させ、氷冷下にてトリフルオロ酢酸2.0 mlを加えた後、室温で15時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、水を加えクロロホルムで抽出した。得られる有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し減圧下濃縮した。得られる固体をジイソプロピルエーテルで洗浄することによって、(4S)-4-([7-(シクロヘキシルアミノ)-1-エチル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-イル]カルボニル} アミノ)-5-[4-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル]-5-オキソペンタン酸282 mgを得た。

【0061】

#### 実施例 6

実施例 1 の化合物 300 mg を EtOH 5.0 ml に懸濁させ、氷冷下にて 1M NaOH aq 0.8 ml を加えた後、室温で 25 時間攪拌した。反応液に水を加え、1M HCl aq で中和した。析出する固体をろ取り、EtOH で洗浄することによって、([7-(シクロヘキシルアミノ)-1-シクロペンチル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-イル]カルボニル)アミノ)酢酸 263 mg を得た。

【0062】

#### 実施例 7

実施例 21 の化合物 1.106 g のクロロホルム 20 ml 溶液に、氷冷下で臭化トリメチルシラン (TMSBr) 2.23 ml をゆっくりと加え、氷冷下で 30 分間、室温で 6 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、MeOH 15 ml を加えた。再度減圧下濃縮し、エーテル及び少量の MeOH を加え、生じた不溶物を濾去した。1M NaOH aq 10 ml、MeOH、水を加え、不溶物を濾去したのち、1M HCl aq 11 ml を加え、生じた沈殿を濾取した。80% EtOH aq で洗浄し、[2-([7-(シクロヘキシルアミノ)-1-エチル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-イル]カルボニル)アミノ)エチル]ホスホニックアシッド 841 mg を得た。

【0063】

#### 実施例 8

実施例 169 の化合物 250 mg を EtOAc 2.0 ml に懸濁させ、氷冷下にて 4M HCl-EtOAc 溶液 2.0 ml を加えた後、室温で 4 日間攪拌した。析出する固体をろ過し、EtOAc で洗浄することによって、([1-エチル-6-フルオロ-4-オキソ-7-(ピペリジン-4-イルアミノ)-1,4-ジヒドロキノリン-3-イル]カルボニル)アミノ)酢酸 塩酸塩 210 mg を得た。

【0064】

#### 実施例 9

実施例 140 の化合物 300 mg を THF 5.0 ml に懸濁させ、氷冷下にて 1,1'-カルボニルビス-1H-イミダゾール 200 mg を加えた後、室温で 17 時間攪拌した。得られる反応液に氷冷下にて 28% アンモニア水 1.0 ml を加えた後、さらに室温で 1.5 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、水を加えクロロホルムで抽出した。得られる有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し減圧下濃縮した。得られる固体を EtOH から再結晶することによって、N-(4-アミノ-4-オキソブチル)-7-(シクロヘキシルアミノ)-1-エチル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボキサミド 214 mg を得た。

【0065】

#### 実施例 10

実施例 138 の化合物 210 mg を DMF 5.0 ml に懸濁させ、氷冷下にて エトキシカルボニルピペラジン 0.1 ml、WSC・HCl 130 mg、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 100 mg を順に加えた後、室温で 17 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、水を加えクロロホルムで抽出した。得られる有機層を飽和 NaHCO<sub>3</sub> aq、飽和食塩水で順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し減圧下濃縮した。得られる固体を EtOH で洗浄することによって、エチル 4-[(7-(シクロヘキシルアミノ)-1-エチル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-イル]カルボニル)アミノ)アセチル]ピペラジン-1-カルボキシレート 228 mg を得た。

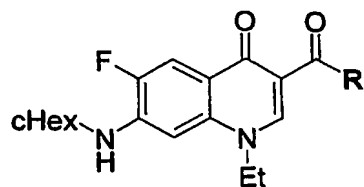
【0066】

#### 実施例 11

実施例 181 の化合物 530 mg を アセトン 10 ml-水 3.0 ml の混合溶媒に懸濁させ、室温にて N-メチルモルホリン-N-オキシド 0.30 g、OsO<sub>4</sub> (2.5wt% in tBuOH) 2.0 ml を順に加えた後、室温で 1 週間攪拌した。反応液に水を加え、室温にて チオ硫酸ナトリウム 2.0 g を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液の不溶物をろ過して取り除き、ろ液を減圧下濃縮した。得られる固体を水で洗浄することによって、エチル ([7-(シクロヘキシルアミノ)-1-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-イル]カルボニル)アミノ)アセタート 190 mg を得た。

以下の表 8 ~ 17 に、実施例化合物の構造と物理学的データを示す。

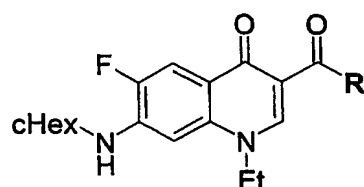
【0067】



Ex	Syn	R	Data
2	2	EtO <sub>2</sub> CCH <sub>2</sub> -NH-	FAB-MS(Pos); 418(M <sup>+</sup> +1)
3	3	HO-NH-	FAB-MS(Pos); 348(M <sup>+</sup> +1)
4	4	(1RS,2SR,3RS,4SR)-2,3,4-triHO-cPen-NH-	FAB-MS(Pos); 448(M <sup>+</sup> +1)
5	5		FAB-MS(Pos); 602(M <sup>+</sup> +1)
7	7	(HO) <sub>2</sub> (O)P-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NH-	FAB-MS(Pos); 440(M <sup>+</sup> +1)
9	9	H <sub>2</sub> NOC(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -NH-	FAB-MS(Pos); 417(M <sup>+</sup> +1)
10	10	(4-EtO <sub>2</sub> C-1-pipe)-COCH <sub>2</sub> -NH-	FAB-MS(Pos); 530(M <sup>+</sup> +1)
12	1	H <sub>2</sub> N-	FAB-MS(Pos); 332(M <sup>+</sup> +1)
13	1	MeNH-	FAB-MS(Pos); 346(M <sup>+</sup> +1)
14	1	Me <sub>2</sub> N-	FAB-MS(Pos); 360(M <sup>+</sup> +1)
15	1	BocHNH-	FAB-MS(Pos); 447(M <sup>+</sup> +1)
16	1	Ph-NH-	FAB-MS(Pos); 408(M <sup>+</sup> +1)
17/HCl	1	H <sub>2</sub> NC(=NH)-NH-	FAB-MS(Pos); 374(M <sup>+</sup> +1)
18	1	tBuO-NH-	FAB-MS(Pos); 404(M <sup>+</sup> +1)
19	1	2-MeO <sub>2</sub> C-1-pyr	FAB-MS(Pos); 444(M <sup>+</sup> +1)
20	1	Me <sub>2</sub> NOCCH(tBuO <sub>2</sub> C(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> )-NH-	FAB-MS(Pos); 545(M <sup>+</sup> +1)
21	1	(EtO) <sub>2</sub> (O)P(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NH-	FAB-MS(Pos); 496(M <sup>+</sup> +1)
22	1	1-btria-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -NH-	FAB-MS(Pos); 507(M <sup>+</sup> +1)
23	1	1-btria-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NH-	FAB-MS(Pos); 493(M <sup>+</sup> +1)
24	1	(S)-H <sub>2</sub> NOCCH(MeO <sub>2</sub> C(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> )-NH-	FAB-MS(Pos); 475(M <sup>+</sup> +1)
25	1	(S)-Ph-CH <sub>2</sub> CH(CO <sub>2</sub> Me)-NH-	FAB-MS(Pos); 494(M <sup>+</sup> +1)
26	1	(R)-Ph-CH <sub>2</sub> CH(CO <sub>2</sub> Me)-NH-	FAB-MS(Pos); 494(M <sup>+</sup> +1)
27	1	HOCH <sub>2</sub> -CH(CO <sub>2</sub> Me)-NH-	FAB-MS(Pos); 434(M <sup>+</sup> +1)
28	1		FAB-MS(Pos); 658(M <sup>+</sup> +1)
29	2	(S)-H <sub>2</sub> NOCCH(iBu)-NH-	FAB-MS(Pos); 445(M <sup>+</sup> +1)
30	2	HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NH-	FAB-MS(Pos); 376(M <sup>+</sup> +1)
31	2	EtO <sub>2</sub> C(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NH-	FAB-MS(Pos); 432(M <sup>+</sup> +1)
32	2	EtO <sub>2</sub> C(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -NH-	FAB-MS(Pos); 446(M <sup>+</sup> +1)

【 0 0 6 8 】

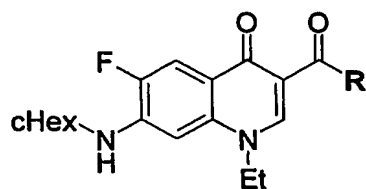
【表 9】



Ex	Syn	R	Data
33	2		FAB-MS(Pos); 488(M <sup>+</sup> +1)
34	2	1-Me <sub>2</sub> N-cHex-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NH-	FAB-MS(Pos); 485(M <sup>+</sup> +1)
35	2	4-EtO <sub>2</sub> C-Ph-NH-	FAB-MS(Pos); 480(M <sup>+</sup> +1)
36	2		FAB-MS(Pos); 502(M <sup>+</sup> +1)
37	2	(1R,2S)-2-Ph-cPr-NH-	FAB-MS(Pos); 448(M <sup>+</sup> +1)
38	2	(3R)-3-(2-bimid)-1-pipe	FAB-MS(Pos); 516(M <sup>+</sup> +1)
39	2	(3S)-3-(2-bimid)-1-pipe	FAB-MS(Pos); 516(M <sup>+</sup> +1)
40	2	(1R,2S)-2-(3,4-diF-Ph)-cPr-NH-	FAB-MS(Pos); 484(M <sup>+</sup> +1)
41	2	H <sub>2</sub> NOCCH <sub>2</sub> -NH-	FAB-MS(Pos); 389(M <sup>+</sup> +1)
42	2	H <sub>2</sub> NOC(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NH-	FAB-MS(Pos); 403(M <sup>+</sup> +1)
43	2	3-EtO <sub>2</sub> C-Ph-NH-	FAB-MS(Pos); 480(M <sup>+</sup> +1)
44	2	2-EtO <sub>2</sub> C-Ph-NH-	FAB-MS(Pos); 480(M <sup>+</sup> +1)
45	2	3-H <sub>2</sub> NOC-Ph-NH-	FAB-MS(Pos); 451(M <sup>+</sup> +1)
46	2		FAB-MS(Pos); 532(M <sup>+</sup> +1)
47	2	4-EtO <sub>2</sub> C-1-pipe	FAB-MS(Pos); 472(M <sup>+</sup> +1)
48	2	4-HO-Ph-NH-	FAB-MS(Pos); 424(M <sup>+</sup> +1)
49	2	3-HO-Ph-NH-	FAB-MS(Pos); 424(M <sup>+</sup> +1)
50	2	2-HO-Ph-NH-	FAB-MS(Pos); 424(M <sup>+</sup> +1)
51	2	4-H <sub>2</sub> NOC-1-pipe	FAB-MS(Pos); 443(M <sup>+</sup> +1)
52	2	HO <sub>3</sub> S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NH-	FAB-MS(Pos); 440(M <sup>+</sup> +1)
53	2	HO <sub>3</sub> SO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NH-	FAB-MS(Pos); 456(M <sup>+</sup> +1)
54	2	2-HO-6-O <sub>2</sub> N-Ph-NH-	FAB-MS(Pos); 469(M <sup>+</sup> +1)
55	2	2-H <sub>2</sub> N-6-HO-Ph-NH-	FAB-MS(Pos); 439(M <sup>+</sup> +1)

【0069】

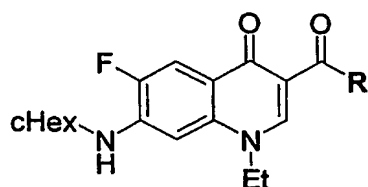
【表 10】



Ex	Syn	R	Data
56	2	6-AcO-2-AcNH-Ph-NH-	FAB-MS(Pos); 523(M <sup>+</sup> +1)
57	2	2-AcNH-3-HO-Ph-NH-	FAB-MS(Pos); 481(M <sup>+</sup> +1)
58	2	2-AcNH-6-HO-Ph-NH-	FAB-MS(Pos); 481(M <sup>+</sup> +1)
59	2	2-BzNH-6-HO-Ph-NH-	FAB-MS(Pos); 543(M <sup>+</sup> +1)
60	2	2-BzNH-3-HO-Ph-NH-	FAB-MS(Pos); 543(M <sup>+</sup> +1)
61	2	6-HO-2-(Ph-HNOC)-Ph-NH-	FAB-MS(Pos); 543(M <sup>+</sup> +1)
62	2	6-HO-2-(Me-HNOC)-Ph-NH-	FAB-MS(Pos); 481(M <sup>+</sup> +1)
63	2	1,3,4-thiadiazol-2-yl-NH-	ESI-MS(Pos); 416 (M <sup>+</sup> +1)
64	2	2-MeO-Ph-NH-	ESI-MS(Pos); 438 (M <sup>+</sup> +1)
65	2	3,4-diMeO-Ph-NH-	ESI-MS(Pos); 468 (M <sup>+</sup> +1)
66	2	3-HO-2-Me-Ph-NH-	ESI-MS(Pos); 438 (M <sup>+</sup> +1)
67	2	4-HO-2-Me-Ph-NH-	ESI-MS(Pos); 438 (M <sup>+</sup> +1)
68	2	4-HO-3-O <sub>2</sub> N-Ph-NH-	ESI-MS(Pos); 469 (M <sup>+</sup> +1)
69	2	3-Et <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> -4-HO-Ph-NH-	ESI-MS(Pos); 509 (M <sup>+</sup> +1)
70	2	3-HO-2-Py-NH-	ESI-MS(Pos); 425 (M <sup>+</sup> +1)
71	2	2-HOCH <sub>2</sub> -Ph-NH-	ESI-MS(Pos); 438 (M <sup>+</sup> +1)
72	2	3-HOCH <sub>2</sub> -Ph-NH-	ESI-MS(Pos); 438 (M <sup>+</sup> +1)
73	2	4-HOCH <sub>2</sub> -Ph-NH-	ESI-MS(Pos); 438 (M <sup>+</sup> +1)
74	2	2-HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -Ph-NH-	ESI-MS(Pos); 452 (M <sup>+</sup> +1)
75	2	indol-5-yl-NH-	ESI-MS(Pos); 447 (M <sup>+</sup> +1)
76	2	indazol-5-yl-NH-	ESI-MS(Pos); 448 (M <sup>+</sup> +1)
77	2	4-AcNH-Ph-NH-	ESI-MS(Pos); 465 (M <sup>+</sup> +1)
78	2	4-(4-mor-CO)-Ph-NH-	ESI-MS(Pos); 521 (M <sup>+</sup> +1)
79	2	3-Ac-Ph-NH-	ESI-MS(Pos); 450 (M <sup>+</sup> +1)
80	2	Bn-NH-	ESI-MS(Pos); 422 (M <sup>+</sup> +1)
81	2	2-Me-Bn-NH-	ESI-MS(Pos); 436 (M <sup>+</sup> +1)
82	2	2-F-Bn-NH-	ESI-MS(Pos); 440 (M <sup>+</sup> +1)
83	2	3-F-Bn-NH-	ESI-MS(Pos); 440 (M <sup>+</sup> +1)
84	2	4-F-Bn-NH-	ESI-MS(Pos); 440 (M <sup>+</sup> +1)
85	2	3-MeO-Bn-NH-	ESI-MS(Pos); 452 (M <sup>+</sup> +1)
86	2	4-MeO-Bn-NH-	ESI-MS(Pos); 452 (M <sup>+</sup> +1)
87	2	2,4-diMeO-Bn-NH-	ESI-MS(Pos); 482 (M <sup>+</sup> +1)
88	2	3,5-diMeO-Bn-NH-	ESI-MS(Pos); 482 (M <sup>+</sup> +1)
89	2	3-O <sub>2</sub> N-Bn-NH-	ESI-MS(Pos); 467 (M <sup>+</sup> +1)
90	2	4-O <sub>2</sub> N-Bn-NH-	ESI-MS(Pos); 467 (M <sup>+</sup> +1)
91	2	Ph <sub>2</sub> CH-NH-	ESI-MS(Pos); 498 (M <sup>+</sup> +1)

【0070】

【表 11】

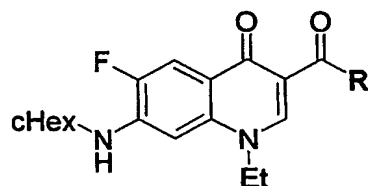


Ex	Syn	R	Data
92	2	2-fur-CH <sub>2</sub> -NH-	ESI-MS(Pos); 412 (M <sup>+</sup> +1)
93	2	2-the-CH <sub>2</sub> -NH-	ESI-MS(Pos); 428 (M <sup>+</sup> +1)
94	2	3-Py-CH <sub>2</sub> -NH-	ESI-MS(Pos); 423 (M <sup>+</sup> +1)
95	2	4-Py-CH <sub>2</sub> -NH-	ESI-MS(Pos); 423 (M <sup>+</sup> +1)
96	2	2-F-Ph-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NH-	ESI-MS(Pos); 454 (M <sup>+</sup> +1)
97	2	3-F-Ph-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NH-	ESI-MS(Pos); 454 (M <sup>+</sup> +1)
98	2	4-F-Ph-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NH-	ESI-MS(Pos); 454 (M <sup>+</sup> +1)
99	2	4-Me-Ph-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NH-	ESI-MS(Pos); 450 (M <sup>+</sup> +1)
100	2	4-MeO-Ph-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NH-	ESI-MS(Pos); 466 (M <sup>+</sup> +1)
101	2	2-Cl-Ph-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NH-	ESI-MS(Pos); 470 (M <sup>+</sup> +1)
102	2	4-Cl-Ph-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NH-	ESI-MS(Pos); 470 (M <sup>+</sup> +1)
103	2	4-Br-Ph-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NH-	ESI-MS(Pos); 514, 516 (M <sup>+</sup> +1)
104	2	2-the-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NH-	ESI-MS(Pos); 442 (M <sup>+</sup> +1)
105	2	2-Py-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NH-	ESI-MS(Pos); 437 (M <sup>+</sup> +1)
106	2	3-Py-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NH-	ESI-MS(Pos); 437 (M <sup>+</sup> +1)
107	2	4-Py-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NH-	ESI-MS(Pos); 437 (M <sup>+</sup> +1)
108	2	2,5-diMeO-Ph-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NH-	ESI-MS(Pos); 496 (M <sup>+</sup> +1)
109	2	3,4-diMeO-Ph-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NH-	ESI-MS(Pos); 496 (M <sup>+</sup> +1)
110	2	indol-3-yl-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NH-	ESI-MS(Pos); 475 (M <sup>+</sup> +1)
111	2	Me <sub>2</sub> NCH(Ph)CH <sub>2</sub> -NH-	ESI-MS(Pos); 479 (M <sup>+</sup> +1)
112	2	PhS(=O) <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NH-	ESI-MS(Pos); 500 (M <sup>+</sup> +1)
113	2	(3-Me-Ph)-N(Et)-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NH-	ESI-MS(Pos); 493 (M <sup>+</sup> +1)
114	2	4-Ph-1-pipa-CH <sub>2</sub> CH(Me)-NH-	ESI-MS(Pos); 534 (M <sup>+</sup> +1)
115	2	PhO-CH <sub>2</sub> CH(4-mor-CH <sub>2</sub> )-NH-	ESI-MS(Pos); 551 (M <sup>+</sup> +1)
116	2	4-(4-F-Bn)-2-mor-CH <sub>2</sub> -NH-	ESI-MS(Pos); 539 (M <sup>+</sup> +1)
117	2	Et-NH-	ESI-MS(Pos); 360 (M <sup>+</sup> +1)
118	2	nPen-NH-	ESI-MS(Pos); 402 (M <sup>+</sup> +1)
119	2	HOCH <sub>2</sub> CH(Me)-NH-	ESI-MS(Pos); 390 (M <sup>+</sup> +1)
120	2	HOCH(Me)CH <sub>2</sub> -NH-	ESI-MS(Pos); 390 (M <sup>+</sup> +1)
121	2	HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NH-	ESI-MS(Pos); 420 (M <sup>+</sup> +1)
122	2	(HOCH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH-NH-	ESI-MS(Pos); 406 (M <sup>+</sup> +1)
123	2	HOCH <sub>2</sub> CH(HO)CH <sub>2</sub> -NH-	ESI-MS(Pos); 406 (M <sup>+</sup> +1)
124	2	HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -NH-	ESI-MS(Pos); 418 (M <sup>+</sup> +1)
125	2	cPen-NH-	ESI-MS(Pos); 400 (M <sup>+</sup> +1)
126	2	(1S,2S)-2-MeS-cPen-NH-	ESI-MS(Pos); 446 (M <sup>+</sup> +1)

【0071】



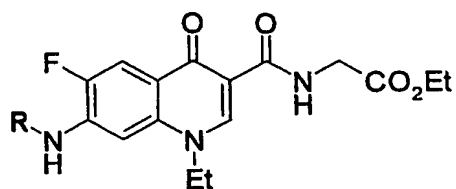
【表 12】



Ex	Syn	R	Data
127	2	(3S,4R)-4-MeS-3-THF-NH-	ESI-MS(Pos); 448 ( $M^+$ +1)
128	2	3-Bn-1-pyrr	ESI-MS(Pos); 476 ( $M^+$ +1)
129	2	3-PhS(=O) <sub>2</sub> -1-pyrr	ESI-MS(Pos); 526 ( $M^+$ +1)
130	2	4-(2-oxo-1-bimid)-1-pipe	ESI-MS(Pos); 532 ( $M^+$ +1)
131	2	4-(2-Cl-Ph)-1-pipa	ESI-MS(Pos); 511 ( $M^+$ +1)
132	2	4-(3-F <sub>3</sub> C-Ph)-1-pipa	ESI-MS(Pos); 545 ( $M^+$ +1)
133	2	4-(2-Py)-1-pipa	ESI-MS(Pos); 478 ( $M^+$ +1)
134	2	(1R,2R)2-Me <sub>2</sub> N-cHex-N(allyl)-	ESI-MS(Pos); 497 ( $M^+$ +1)
135	4	(1RS,2SR,3RS,4SR)- 2,3,4-triHO-cHex-NH-	FAB-MS(Pos); 462( $M^+$ +1)
136	4	(1RS,2SR,3RS,4SR)- (2,3-diHO-4-HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O)-cPen-NH-	FAB-MS(Pos); 492( $M^+$ +1)
137	5	HO <sub>2</sub> C(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CH(CONMe <sub>2</sub> )-	FAB-MS(Pos); 489( $M^+$ +1)
138	6	HO <sub>2</sub> CCH <sub>2</sub> -NH-	FAB-MS(Pos); 390( $M^+$ +1)
139	6	HO <sub>2</sub> C(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NH-	FAB-MS(Pos); 404( $M^+$ +1)
140	6	HO <sub>2</sub> C(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -NH-	FAB-MS(Pos); 418( $M^+$ +1)
141	6	4-HO <sub>2</sub> C-Ph-NH-	FAB-MS(Pos); 452( $M^+$ +1)
142	6	HO <sub>2</sub> C(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH-	FAB-MS(Pos); 432( $M^+$ +1)
143	6	HO <sub>2</sub> C(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -N(Me)-	FAB-MS(Pos); 432( $M^+$ +1)
144	6	4-HO <sub>2</sub> C-1-pipe	FAB-MS(Pos); 444( $M^+$ +1)
145	6	3-HO <sub>2</sub> C-Ph-NH-	FAB-MS(Pos); 452( $M^+$ +1)
146	6	2-HO <sub>2</sub> C-Ph-NH-	FAB-MS(Pos); 452( $M^+$ +1)
147	6	2-HO <sub>2</sub> C-1-pyrr	FAB-MS(Pos); 430( $M^+$ +1)
148	6	(S)-Ph-CH <sub>2</sub> CH(CO <sub>2</sub> H)-NH-	FAB-MS(Pos); 480( $M^+$ +1)
149	6	(R)-Ph-CH <sub>2</sub> CH(CO <sub>2</sub> H)-NH-	FAB-MS(Pos); 480( $M^+$ +1)
150	6	HOCH <sub>2</sub> -CH(CO <sub>2</sub> H)-NH-	FAB-MS(Pos); 420( $M^+$ +1)
151/HCl	8	H <sub>2</sub> NNH-	FAB-MS(Pos); 347( $M^+$ +1)
152	9	H <sub>2</sub> NOC(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NH-	FAB-MS(Pos); 431( $M^+$ +1)
153	9	H <sub>2</sub> NOC(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -N(Me)-	FAB-MS(Pos); 431( $M^+$ +1)
154	9	4-H <sub>2</sub> NOC-Ph-NH-	FAB-MS(Pos); 451( $M^+$ +1)

【0072】

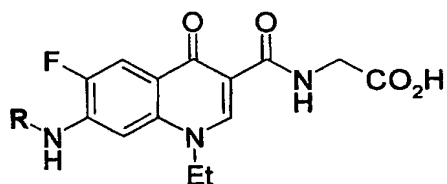
【表 13】



Ex	Syn	R	Data
155	1	iPr	FAB-MS(Pos); 378(M <sup>+</sup> +1)
156	1	tBu	FAB-MS(Pos); 392(M <sup>+</sup> +1)
157	1	4-THP	FAB-MS(Pos); 420(M <sup>+</sup> +1)
158	1	cPen	FAB-MS(Pos); 404(M <sup>+</sup> +1)
159	1	1-Boc-4-pipe	FAB-MS(Pos); 519(M <sup>+</sup> +1)
160	1	Ph	FAB-MS(Pos); 412(M <sup>+</sup> +1)
161	1	cHep	FAB-MS(Pos); 432(M <sup>+</sup> +1)
162	1	cOct	FAB-MS(Pos); 446(M <sup>+</sup> +1)
163	1	1-Me-cHex	FAB-MS(Pos); 432(M <sup>+</sup> +1)
164	1	4-THSP	FAB-MS(Pos); 436(M <sup>+</sup> +1)

【0073】

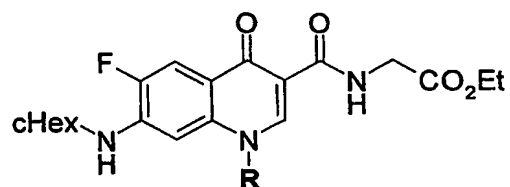
【表 14】



Ex	Syn	R	Data
8/HCl	8	4-pipe	FAB-MS(Pos); 391(M <sup>+</sup> +1)
165	6	iPr	FAB-MS(Pos); 350(M <sup>+</sup> +1)
166	6	tBu	FAB-MS(Pos); 364(M <sup>+</sup> +1)
167	6	4-THP	FAB-MS(Pos); 392(M <sup>+</sup> +1)
168	6	cPen	FAB-MS(Pos); 376(M <sup>+</sup> +1)
169	6	1-Boc-4-pipe	FAB-MS(Pos); 491(M <sup>+</sup> +1)
170	6	Ph	FAB-MS(Pos); 384(M <sup>+</sup> +1)
171	6	cHep	FAB-MS(Pos); 404(M <sup>+</sup> +1)
172	6	cOct	FAB-MS(Pos); 418(M <sup>+</sup> +1)
173	6	1-Me-cHex	FAB-MS(Pos); 404(M <sup>+</sup> +1)
174	6	4-THSP	FAB-MS(Pos); 408(M <sup>+</sup> +1)

【0074】

【表 15】



Ex	Syn	R	Data
1	1	cPen	FAB-MS(Pos); 458(M <sup>+</sup> +1)
11	11	HOCH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> -	FAB-MS(Pos); 464(M <sup>+</sup> +1)
175	1	Me	FAB-MS(Pos); 404(M <sup>+</sup> +1)
176	1	iPr	FAB-MS(Pos); 432(M <sup>+</sup> +1)
177	1	Bn	FAB-MS(Pos); 480(M <sup>+</sup> +1)
178	1	4-OMe-Bn	FAB-MS(Pos); 510(M <sup>+</sup> +1)
179	1	Ph	FAB-MS(Pos); 466(M <sup>+</sup> +1)
180	1	cHex	FAB-MS(Pos); 472(M <sup>+</sup> +1)
181	1	allyl	FAB-MS(Pos); 430(M <sup>+</sup> +1)

【0075】

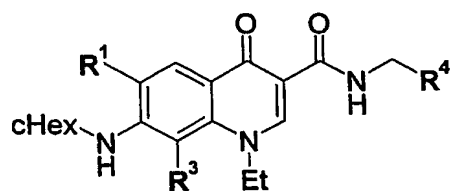
【表 16】



Ex	Syn	R	Data
6	6	cPen	FAB-MS(Pos); 430(M <sup>+</sup> +1)
182	6	Me	FAB-MS(Pos); 376(M <sup>+</sup> +1)
183	6	iPr	FAB-MS(Pos); 404(M <sup>+</sup> +1)
184	6	Bn	FAB-MS(Pos); 452(M <sup>+</sup> +1)
185	6	4-MeO-Bn	FAB-MS(Pos); 482(M <sup>+</sup> +1)
186	6	Ph	FAB-MS(Pos); 438(M <sup>+</sup> +1)
187	6	cHex	FAB-MS(Pos); 444(M <sup>+</sup> +1)
188	6	Allyl	FAB-MS(Pos); 432(M <sup>+</sup> +1)
189	6	HOCH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> -	FAB-MS(Pos); 436(M <sup>+</sup> +1)

【0076】

【表 17】



Ex	Syn	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Data
190	1	H	H	-CO <sub>2</sub> Et	FAB-MS(Pos); 400(M <sup>+</sup> +1)
191	1	Br	H	-CO <sub>2</sub> Et	FAB-MS(Pos); 478,480(M <sup>+</sup> +1)
192	1	H	Cl	-CO <sub>2</sub> Et	FAB-MS(Pos); 434(M <sup>+</sup> +1)
193	6	H	H	-CO <sub>2</sub> H	FAB-MS(Pos); 372(M <sup>+</sup> +1)
194	6	Br	H	-CO <sub>2</sub> H	FAB-MS(Pos); 450,452(M <sup>+</sup> +1)
195	6	H	Cl	-CO <sub>2</sub> H	FAB-MS(Pos); 406(M <sup>+</sup> +1)

【0077】

以下の表18～25に、いくつかの実施例化合物のNMRデータを示す。

【表 18】

Ex	Data
1	NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ; 1.10-1.25(m,4H), 1.27-1.49(m,4H), 1.61-1.70(m,1H), 1.72-1.85(m,6H), 1.86-2.01(m,4H), 2.19-2.32(m,2H), 3.50-3.63(m,1H), 4.09-4.16(m,4H), 5.12-5.22(m,1H), 6.33(dd,J=2.5,8.3Hz,1H), 6.86(d,J=7.3Hz,1H), 7.79(d,J=12.2Hz,1H), 8.60(s,1H), 10.36(t,J=5.9Hz,1H)
2	NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ; 1.10-1.25(m,4H), 1.26-1.50(m,7H), 1.60-1.69(m,1H), 1.71-1.81(m,2H), 1.91-2.00(m,2H), 3.52-3.62(m,1H), 4.08-4.16(m,4H), 4.43(q,J=7.1Hz,2H), 6.32(dd,J=2.4,8.1Hz,1H), 6.70(d,J=7.1Hz,1H), 7.77(d,J=12.2Hz,1H), 8.65(s,1H), 10.39(t,J=5.9Hz,1H)
3	NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ; 1.08-1.24(m,1H), 1.25-1.49(m,7H), 1.58-1.68(m,1H), 1.70-1.79(m,2H), 1.90-2.00(m,2H), 3.49-3.62(m,1H), 4.43(q,J=6.8Hz,2H), 6.31(dd,J=2.2,8.1Hz,1H), 6.69(d,J=7.3Hz,1H), 7.74(d,J=12.5Hz,1H), 8.65(s,1H), 9.09(brs,1H), 11.86(s,1H)
4	NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ; 1.10-1.26(m,2H), 1.25-1.50(m,7H), 1.60-1.70(m,1H), 1.71-1.81(m,2H), 1.91-2.00(m,2H), 2.42-2.52(m,1H), 3.50-3.62(m,1H), 3.60-3.67(m,1H), 3.76-3.86(m,1H), 3.85-3.93(m,1H), 4.04-4.16(m,1H), 4.43(q,J=6.8Hz,2H), 4.56(d,J=3.9Hz,1H), 4.77(d,J=5.9Hz,1H), 4.89(d,J=4.4Hz,1H), 6.30(dd,J=2.0,7.8Hz,1H), 6.70(d,J=7.3Hz,1H), 7.76(d,J=12.7Hz,1H), 8.65(s,1H), 10.29(d,J=7.3Hz,1H)
5	NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ; 1.10-1.25(m,4H), 1.27-1.50(m,7H), 1.60-1.70(m,1H), 1.70-1.81(m,3H), 1.90-2.04(m,3H), 2.28(t,J=7.4Hz,2H), 3.27-3.70(m,9H), 4.06(q,J=6.8Hz,2H), 4.42(q,J=7.3Hz,2H), 5.02-5.14(m,1H), 6.32(brs,1H), 6.70(d,J=7.3Hz,1H), 7.77(d,J=12.2Hz,1H), 8.83(s,1H), 10.54(d,J=8.3Hz,1H), 12.10(brs,1H)
6	NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ; 1.10-1.25(m,1H), 1.27-1.50(m,4H), 1.61-1.70(m,1H), 1.72-1.85(m,6H), 1.85-2.01(m,4H), 2.19-2.32(m,2H), 3.50-3.63(m,1H), 4.05(d,J=5.4Hz,2H), 5.12-5.22(m,1H), 6.33(dd,J=2.0,8.3Hz,1H), 6.85(d,J=7.3Hz,1H), 7.79(d,J=12.2Hz,1H), 8.60(s,1H), 10.32(t,J=5.4Hz,1H), 12.64(brs,1H)
7	NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ; 1.11-1.24(m,1H), 1.27-1.48(m,7H), 1.60-1.69(m,1H), 1.71-1.89(m,4H), 1.92-2.00(m,2H), 3.44-3.62(m,3H), 4.43(q,J=7.0Hz,2H), 6.29(d,J=6.4Hz,1H), 6.70(d,J=7.4Hz,1H), 7.75(d,J=12.2Hz,1H), 8.65(s,1H), 10.16(t,J=5.9Hz,1H)
9	NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ; 1.10-1.24(m,1H), 1.26-1.50(m,7H), 1.60-1.80(m,5H), 1.92-2.00(m,2H), 2.11(t,J=7.8Hz,2H), 3.26-3.34(m,2H), 3.50-3.62(m,1H), 4.43(q,J=6.8Hz,2H), 6.30(dd,J=2.5,8.3Hz,1H), 6.70(d,J=7.3Hz,1H), 6.74(brs,1H), 7.30(brs,1H), 7.76(d,J=12.2Hz,1H), 8.65(s,1H), 10.12(t,J=5.3Hz,1H)
10	NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ; 1.10-1.25(m,4H), 1.26-1.50(m,7H), 1.60-1.69(m,1H), 1.71-1.80(m,2H), 1.91-2.00(m,2H), 3.34-3.52(m,9H), 4.07(q,J=7.3Hz,2H), 4.24(d,J=4.8Hz,2H), 4.43(q,J=6.8Hz,2H), 6.28(dd,J=2.4,8.3Hz,1H), 6.70(d,J=6.8Hz,1H), 7.77(d,J=12.3Hz,1H), 8.65(s,1H), 10.45(t,J=4.8Hz,1H)
12	NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ; 1.10-1.25(m,1H), 1.27-1.50(m,7H), 1.60-1.70(m,1H), 1.72-1.80(m,2H), 1.93-2.00(m,2H), 3.50-3.62(m,1H), 4.42(q,J=7.3Hz,2H), 6.27(dd,J=2.0,8.3Hz,1H), 6.70(d,J=7.4Hz,1H), 7.34(d,J=4.4Hz,1H), 7.76(d,J=12.7Hz,1H), 8.67(s,1H), 9.42(d,J=4.4Hz,1H)
13	NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ; 1.10-1.23(m,1H), 1.27-1.50(m,7H), 1.60-1.70(m,1H), 1.72-1.80(m,2H), 1.92-2.00(m,2H), 2.83(d,J=4.9Hz,3H), 3.50-3.62(m,1H), 4.43(q,J=7.3Hz,2H), 6.29(dd,J=2.0,8.3Hz,1H), 6.70(d,J=7.4Hz,1H), 7.76(d,J=12.2Hz,1H), 8.65(s,1H), 9.94(q,J=4.9Hz,1H)

【0078】

【表 19】

Ex	Data
15	NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ; 1.10-1.23(m,1H), 1.27-1.50(m,16H), 1.60-1.68(m,1H), 1.72-1.80(m,2H), 1.92-2.00(m,2H), 3.51-3.64(m,1H), 4.46(q,J=7.3Hz,2H), 6.37(dd,J=2.5,8.3Hz,1H), 6.71(d,J=6.9Hz,1H), 7.77(d,J=12.2Hz,1H), 8.69(s,1H), 8.95(s,1H), 11.22(s,1H)
16	NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ; 1.10-1.25(m,1H), 1.28-1.50(m,7H), 1.61-1.69(m,1H), 1.72-1.81(m,2H), 1.93-2.01(m,2H), 3.53-3.65(m,1H), 4.49(q,J=7.3Hz,2H), 6.40(dd,J=2.0,8.3Hz,1H), 6.75(d,J=7.3Hz,1H), 7.08(t,J=7.3Hz,1H), 7.36(dd,J=7.3,7.3Hz,2H), 7.71(d,J=7.3Hz,2H), 7.83(d,J=12.2Hz,1H), 8.80(s,1H), 12.64(s,1H)
17	NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ; 1.10-1.25(m,1H), 1.28-1.50(m,7H), 1.60-1.70(m,1H), 1.70-1.82(m,2H), 1.89-2.00(m,2H), 3.57-3.70(m,1H), 4.45(q,J=7.3Hz,2H), 6.63(brd,J=6.9Hz,1H), 6.80(d,J=6.9Hz,1H), 7.77(d,J=11.7Hz,1H), 8.60(brs,2H), 8.86(s,1H), 9.02(brs,2H), 13.75(s,1H)
18	NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ; 1.10-1.25(m,10H), 1.28-1.50(m,7H), 1.62-1.69(m,1H), 1.71-1.80(m,2H), 1.90-2.00(m,2H), 3.52-3.63(m,1H), 4.45(q,J=7.3Hz,2H), 6.37(dd,J=2.5,7.8Hz,1H), 6.72(d,J=6.8Hz,1H), 7.77(d,J=12.2Hz,1H), 8.66(s,1H), 12.14(s,1H)
20	NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ; 1.16-1.54(m,17H), 1.63-1.76(m,4H), 1.90-1.97(m,3H), 2.25(t,J=7.3Hz,2H), 2.85(s,3H), 3.09(s,3H), 3.50-3.62(m,1H), 4.42(q,J=7.1Hz,2H), 5.03-5.08(m,1H), 6.32(dd,J=2.9,8.1Hz,1H), 6.70(d,J=7.3Hz,1H), 7.76(d,J=12.5Hz,1H), 8.64(s,1H), 10.46(d,J=8.1Hz,1H)
21	NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ; 1.11-1.48(m,14H), 1.60-1.69(m,1H), 1.71-1.80(m,2H), 1.91-2.00(m,2H), 2.05(dt,J=7.7,17.6Hz,2H), 3.45-3.62(m,3H), 3.94-4.08(m,4H), 4.42(q,J=7.1Hz,2H), 6.30(dd,J=1.8,8.0Hz,1H), 6.70(d,J=7.3Hz,1H), 7.75(d,J=12.4Hz,1H), 8.65(s,1H), 10.21(t,J=5.9Hz,1H)
24	NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ; 1.11-1.24(m,1H), 1.27-1.49(m,7H), 1.61-1.69(m,1H), 1.72-1.80(m,2H), 1.82-2.10(m,4H), 2.32(t,J=7.8Hz,2H), 3.52-3.62(m,4H), 4.43(q,J=7.0Hz,2H), 4.50-4.58(m,1H), 6.31(dd,J=2.4,8.2Hz,1H), 6.70(d,J=7.3Hz,1H), 7.13(s,1H), 7.52(s,1H), 7.77(d,J=12.2Hz,1H), 8.64(s,1H), 10.43(d,J=7.8Hz,1H)
29	NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ; 0.90(d,J=6.6Hz,3H), 0.92(d,J=6.6Hz,3H), 1.10-1.25(m,1H), 1.28-1.50(m,7H), 1.52-1.56(m,2H), 1.58-1.69(m,2H), 1.72-1.80(m,2H), 1.90-2.00(m,2H), 3.50-3.62(m,1H), 4.42(q,J=7.3Hz,2H), 4.53(dt,J=7.8,8.3Hz,1H), 6.30(dd,J=2.5,7.8Hz,1H), 6.70(d,J=6.8Hz,1H), 6.97(brs,1H), 7.48(brs,1H), 7.77(d,J=12.2Hz,1H), 8.64(s,1H), 10.33(d,J=8.3Hz,1H)
30	NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ; 1.10-1.25(m,1H), 1.27-1.49(m,7H), 1.60-1.69(m,1H), 1.71-1.80(m,2H), 1.91-2.00(m,2H), 3.38(dt,J=5.2,5.4Hz,2H), 3.50(dt,J=5.2,5.4Hz,2H), 3.52-3.62(m,1H), 4.43(q,J=7.3Hz,2H), 4.78(t,J=5.2Hz,1H), 6.28(dd,J=2.5,7.8Hz,1H), 6.70(d,J=6.9Hz,1H), 7.76(d,J=12.2Hz,1H), 8.65(s,1H), 10.19(t,J=5.2Hz,1H)
31	NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ; 1.10-1.25(m,4H), 1.26-1.50(m,7H), 1.60-1.69(m,1H), 1.71-1.80(m,2H), 1.91-2.00(m,2H), 2.56(t,J=6.4Hz,2H), 3.52-3.62(m,3H), 4.08(q,J=7.1Hz,2H), 4.43(q,J=6.8Hz,2H), 6.30(dd,J=2.4,8.3Hz,1H), 6.70(d,J=7.2Hz,1H), 7.75(d,J=12.2Hz,1H), 8.64(s,1H), 10.22(t,J=5.9Hz,1H)
32	NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ; 1.10-1.25(m,4H), 1.26-1.50(m,7H), 1.60-1.69(m,1H), 1.71-1.81(m,4H), 1.91-2.00(m,2H), 2.34(t,J=7.3Hz,2H), 3.33(dt,J=5.9,7.4Hz,2H), 3.50-3.62(m,1H), 4.05(q,J=7.3Hz,2H), 4.43(q,J=6.8Hz,2H), 6.30(dd,J=2.4,8.3Hz,1H), 6.70(d,J=7.3Hz,1H), 7.76(d,J=12.2Hz,1H), 8.64(s,1H), 10.13(t,J=5.9Hz,1H)
33	NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ; 1.10-1.24(m,4H), 1.25-1.50(m,10H), 1.58(brd,J=13.9Hz,1H), 1.60-1.69(m,1H), 1.70-1.80(m,2H), 1.91-2.00(m,2H), 2.09-2.18(m,1H), 3.50-3.62(m,1H), 4.06(brs,1H), 4.33-4.45(m,5H), 5.26(brd,J=2.0Hz,1H), 6.25(dd,J=2.2,8.1Hz,1H), 6.69(d,J=7.1Hz,1H), 7.71(d,J=12.4Hz,1H), 8.63(s,1H), 10.28(d,J=8.3Hz,1H)

【0079】

【表 20】

Ex	Data
36	NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ; 1.10-1.24(m,1H), 1.25-1.50(m,13H), 1.50-1.70(m,5H), 1.71-1.80(m,2H), 1.91-2.00(m,2H), 3.50-3.62(m,1H), 3.80-3.88(m,1H), 3.93-3.98(m,1H), 3.98-4.04(m,1H), 4.04-4.14(m,1H), 4.43(q,J=6.8Hz,2H), 5.00(d,J=4.4Hz,1H), 6.31(dd,J=2.0,7.8Hz,1H), 6.70(d,J=6.8Hz,1H), 7.76(d,J=12.2Hz,1H), 8.65(s,1H), 10.34(d,J=8.3Hz,1H)
37	NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ; 1.10-1.50(m,10H), 1.60-1.70(m,1H), 1.71-1.80(m,2H), 1.92-2.00(m,2H), 2.04-2.10(m,1H), 2.98-3.07(m,1H), 3.50-3.63(m,1H), 4.44(q,J=6.8Hz,2H), 6.33(dd,J=2.0,7.8Hz,1H), 6.70(d,J=7.3Hz,1H), 7.13-7.20(m,3H), 7.24-7.31(m,2H), 7.76(d,J=12.2Hz,1H), 8.66(s,1H), 10.36(d,J=4.9Hz,1H)
38	NMR(DMSO-d <sub>6</sub> 80°C) δ; 1.10-1.27(m,1H), 1.27-1.50(m,7H), 1.56-1.70(m,2H), 1.70-1.90(m,4H), 1.92-2.01(m,2H), 2.14-2.24(m,1H), 3.05-3.20(m,2H), 3.25-3.40(m,1H), 3.44-3.55(m,1H), 3.70-4.60(m,4H), 5.76(brd,J=6.9Hz,1H), 6.62(d,J=7.3Hz,1H), 7.04-7.14(m,2H), 7.45(bris,2H), 7.69(d,J=12.7Hz,1H), 7.97(s,1H), 12.13(bris,1H)
39	NMR(DMSO-d <sub>6</sub> 80°C) δ; 1.10-1.27(m,1H), 1.27-1.50(m,7H), 1.56-1.70(m,2H), 1.70-1.90(m,4H), 1.92-2.01(m,2H), 2.14-2.24(m,1H), 3.05-3.20(m,2H), 3.25-3.40(m,1H), 3.44-3.55(m,1H), 3.70-4.60(m,4H), 5.76(brd,J=6.9Hz,1H), 6.62(d,J=7.3Hz,1H), 7.04-7.14(m,2H), 7.40(bris,1H), 7.51(bris,1H), 7.69(d,J=12.7Hz,1H), 7.97(s,1H), 12.13(bris,1H)
40	NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ; 1.10-1.24(m,1H), 1.25-1.50(m,9H), 1.60-1.69(m,1H), 1.70-1.80(m,2H), 1.90-2.00(m,2H), 2.06-2.14(m,1H), 2.97-3.05(m,1H), 3.50-3.63(m,1H), 4.44(q,J=7.3Hz,2H), 6.33(dd,J=2.5,8.3Hz,1H), 6.71(d,J=7.3Hz,1H), 7.01-7.09(m,1H), 7.23-7.37(m,2H), 7.75(d,J=12.2Hz,1H), 8.66(s,1H), 10.36(d,J=4.4Hz,1H)
41	NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ; 1.10-1.25(m,1H), 1.26-1.50(m,7H), 1.60-1.69(m,1H), 1.71-1.80(m,2H), 1.92-2.00(m,2H), 3.50-3.62(m,1H), 3.92(d,J=5.4Hz,2H), 4.43(q,J=7.3Hz,2H), 6.29(dd,J=2.0,8.3Hz,1H), 6.70(d,J=7.3Hz,1H), 7.06(bris,1H), 7.40(bris,1H), 7.77(d,J=12.7Hz,1H), 8.65(s,1H), 10.31(t,J=5.4Hz,1H)
42	NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ; 1.10-1.25(m,1H), 1.26-1.50(m,7H), 1.60-1.69(m,1H), 1.71-1.80(m,2H), 1.92-2.00(m,2H), 2.33(t,J=6.8Hz,2H), 3.50(dt,J=5.8,6.8Hz,2H), 3.52-3.61(m,1H), 4.43(q,J=6.8Hz,2H), 6.28(dd,J=2.0,8.3Hz,1H), 6.70(d,J=7.3Hz,1H), 6.83(bris,1H), 7.35(bris,1H), 7.75(d,J=12.2Hz,1H), 8.64(s,1H), 10.12(t,J=5.8Hz,1H)
45	NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ; 1.10-1.25(m,1H), 1.26-1.50(m,7H), 1.61-1.70(m,1H), 1.72-1.80(m,2H), 1.92-2.00(m,2H), 3.53-3.65(m,1H), 4.51(q,J=7.3Hz,2H), 6.42(dd,J=2.0,8.3Hz,1H), 6.76(d,J=7.3Hz,1H), 7.35(bris,1H), 7.43(dd,J=7.8,7.8Hz,1H), 7.57(d,J=7.8Hz,1H), 7.83(d,J=12.2Hz,1H), 7.97-8.04(m,2H), 8.05(bris,1H), 8.81(s,1H), 12.76(s,1H)
46	NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ; 1.10-1.24(m,4H), 1.25-1.50(m,10H), 1.60-1.70(m,1H), 1.70-1.80(m,3H), 1.91-2.00(m,2H), 2.10-2.20(m,1H), 3.50-3.75(m,5H), 3.86(d,J=4.4Hz,1H), 4.35-4.48(m,4H), 4.60(d,J=4.9Hz,1H), 4.94(t,J=6.8Hz,1H), 6.36(dd,J=1.9,7.8Hz,1H), 6.71(d,J=6.9Hz,1H), 7.66(d,J=12.2Hz,1H), 8.68(s,1H), 10.33(d,J=8.8Hz,1H)
47	NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ; 1.10-1.24(m,4H), 1.27-1.55(m,8H), 1.58-1.68(m,2H), 1.70-1.80(m,3H), 1.83-1.91(m,1H), 1.92-2.00(m,2H), 2.53-2.64(m,1H), 2.78-2.90(m,1H), 2.96-3.08(m,1H), 3.42-3.58(m,2H), 4.08(q,J=7.3Hz,2H), 4.28(q,J=7.3Hz,2H), 4.30-4.40(m,1H), 6.14(dd,J=1.9,8.3Hz,1H), 6.62(d,J=6.8Hz,1H), 7.66(d,J=12.2Hz,1H), 8.04(s,1H)

【0080】

【表 2 1】

Ex	Data
48	NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ; 1.10-1.25(m,1H), 1.27-1.50(m,7H), 1.60-1.69(m,1H), 1.72-1.80(m,2H), 1.92-2.01(m,2H), 3.52-3.64(m,1H), 4.48(q,J=7.0Hz,2H), 6.38(dd,J=2.2,8.1Hz,1H), 6.72-6.77(m,3H), 7.50(d,J=9.1Hz,2H), 7.82(d,J=12.3Hz,1H), 8.76(s,1H), 9.22(s,1H), 12.35(s,1H)
49	NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ; 1.10-1.25(m,1H), 1.27-1.50(m,7H), 1.61-1.70(m,1H), 1.72-1.81(m,2H), 1.92-2.01(m,2H), 3.52-3.65(m,1H), 4.49(q,J=6.8Hz,2H), 6.40(dd,J=2.5,8.3Hz,1H), 6.48(dd,J=2.4,8.3Hz,1H), 6.75(d,J=7.3Hz,1H), 6.99(d,J=8.3Hz,1H), 7.12(dd,J=7.3,8.3Hz,1H), 7.31(bris,1H), 7.82(d,J=12.2Hz,1H), 8.78(s,1H), 9.43(s,1H), 12.53(s,1H)
50	NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ; 1.10-1.25(m,1H), 1.27-1.50(m,7H), 1.60-1.70(m,1H), 1.71-1.81(m,2H), 1.92-2.02(m,2H), 3.52-3.65(m,1H), 4.48(q,J=6.8Hz,2H), 6.35(dd,J=2.4,8.3Hz,1H), 6.71-6.82(m,2H), 6.85-6.92(m,2H), 7.23(d,J=12.2Hz,1H), 8.35(d,J=8.3Hz,1H), 8.72(s,1H), 9.88(s,1H), 12.47(s,1H)
51	NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ; 1.10-1.24(m,1H), 1.25-1.55(m,9H), 1.58-1.69(m,2H), 1.70-1.80(m,3H), 1.92-2.00(m,2H), 2.27-2.38(m,1H), 2.64-2.78(m,1H), 2.90-3.04(m,1H), 3.44-3.58(m,2H), 4.28(q,J=7.3Hz,2H), 4.40-4.50(m,1H), 6.11(dd,J=2.0,8.3Hz,1H), 6.62(d,J=7.3Hz,1H), 6.77(bris,1H), 7.26(bris,1H), 7.66(d,J=12.2Hz,1H), 8.03(s,1H)
52	NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ; 1.10-1.25(m,1H), 1.26-1.50(m,7H), 1.60-1.69(m,1H), 1.71-1.80(m,2H), 1.91-2.00(m,2H), 2.65-2.75(m,2H), 3.51-3.62(m,3H), 4.43(q,J=7.3Hz,2H), 6.70(d,J=7.3Hz,1H), 7.66(bris,2H), 7.76(d,J=12.3Hz,1H), 8.67(s,1H), 10.10(bris,1H)
53	NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ; 1.10-1.25(m,1H), 1.26-1.50(m,7H), 1.60-1.69(m,1H), 1.71-1.80(m,2H), 1.90-2.00(m,2H), 3.45-3.62(m,3H), 3.82(t,J=5.7Hz,2H), 4.44(q,J=7.1Hz,2H), 6.71(d,J=7.1Hz,1H), 7.77(d,J=12.3Hz,1H), 8.68(s,1H), 10.13(bris,1H)
54	NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ; 1.10-1.25(m,1H), 1.27-1.50(m,7H), 1.57-1.70(m,1H), 1.70-1.82(m,2H), 1.88-2.02(m,2H), 3.50-3.68(m,1H), 4.48(q,J=6.8Hz,2H), 6.41(dd,J=2.0,7.9Hz,1H), 6.75(d,J=7.3Hz,1H), 7.14-7.26(m,2H), 7.31(dd,J=1.5,7.8Hz,1H), 7.84(d,J=12.2Hz,1H), 8.76(s,1H), 10.72(s,1H), 12.50(s,1H)
55	NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ; 1.10-1.25(m,1H), 1.27-1.50(m,7H), 1.59-1.70(m,1H), 1.70-1.82(m,2H), 1.90-2.02(m,2H), 3.50-3.68(m,1H), 4.49(q,J=6.9Hz,2H), 4.85(s,2H), 6.21(dd,J=1.0,8.3Hz,1H), 6.29(dd,J=1.0,7.8Hz,1H), 6.39(dd,J=2.1,8.0Hz,1H), 6.70-6.83(m,2H), 7.84(d,J=12.2Hz,1H), 8.80(s,1H), 9.38(s,1H), 12.00(s,1H)
56	NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ; 1.10-1.25(m,1H), 1.28-1.50(m,7H), 1.62-1.70(m,1H), 1.72-1.82(m,2H), 1.92-2.01(m,2H), 2.03(s,3H), 2.24(s,3H), 3.52-3.69(m,1H), 4.51(q,J=7.3Hz,2H), 6.43(dd,J=2.5,8.3Hz,1H), 6.76(d,J=6.9Hz,1H), 7.00(d,J=6.8Hz,1H), 7.27(dd,J=6.8,7.8Hz,1H), 7.70(d,J=7.8Hz,1H), 7.85(d,J=12.2Hz,1H), 8.83(s,1H), 9.48(s,1H), 12.30(s,1H)
57	NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ; 1.10-1.25(m,1H), 1.27-1.50(m,7H), 1.58-1.70(m,1H), 1.70-1.82(m,2H), 1.90-2.01(m,2H), 2.20(s,3H), 3.50-3.65(m,1H), 4.47(q,J=6.3Hz,2H), 6.37(dd,J=2.4,8.3Hz,1H), 6.58(dd,J=1.5,8.3Hz,1H), 6.74(d,J=8.3Hz,1H), 7.05(dd,J=8.3,8.3Hz,1H), 7.81(d,J=12.2Hz,1H), 7.99(dd,J=1.5,8.3Hz,1H), 8.77(s,1H), 9.08(s,1H), 9.23(s,1H), 12.48(s,1H)
58	NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ; 1.11-1.25(m,1H), 1.28-1.50(m,7H), 1.60-1.70(m,1H), 1.71-1.82(m,2H), 1.92-2.01(m,2H), 2.04(s,3H), 3.53-3.66(m,1H), 4.56(q,J=6.8Hz,2H), 6.44(dd,J=2.8,8.6Hz,1H), 6.72-6.80(m,2H), 6.96-7.10(m,2H), 7.83(d,J=12.2Hz,1H), 8.86(s,1H), 9.51(s,1H), 10.12(s,1H), 12.58(s,1H)

【0081】



【表 22】

Ex	Data
59	NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ; 1.11-1.25(m,1H), 1.27-1.50(m,7H), 1.60-1.70(m,1H), 1.70-1.82(m,2H), 1.90-2.00(m,2H), 3.51-3.66(m,1H), 4.52(q,J=6.9Hz,2H), 6.42(dd,J=2.8,8.7Hz,1H), 6.76(d,J=7.3Hz,1H), 6.82(dd,J=1.0,8.3Hz,1H), 7.13(dd,J=7.3,8.3Hz,1H), 7.26(d,J=7.3Hz,1H), 7.47-7.62(m,3H), 7.75(d,J=12.2Hz,1H), 7.90-7.98(m,2H), 8.92(s,1H), 10.10(s,1H), 10.27(s,1H), 12.72(s,1H)
60	NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ; 1.10-1.24(m,1H), 1.25-1.50(m,7H), 1.59-1.69(m,1H), 1.69-1.81(m,2H), 1.89-2.00(m,2H), 3.50-3.67(m,1H), 4.46(q,J=6.8Hz,2H), 6.33(dd,J=2.4,8.3Hz,1H), 6.65(d,J=8.3Hz,1H), 6.71(d,J=7.3Hz,1H), 7.11(dd,J=8.3,8.3Hz,1H), 7.47-7.62(m,4H), 8.01(d,J=7.8Hz,1H), 8.07-8.16(m,2H), 8.76(s,1H), 9.39(s,1H), 9.58(s,1H), 12.65(s,1H)
61	NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ; 1.10-1.24(m,1H), 1.26-1.50(m,7H), 1.59-1.69(m,1H), 1.70-1.80(m,2H), 1.90-2.00(m,2H), 3.50-3.63(m,1H), 4.43(q,J=7.3Hz,2H), 6.36(dd,J=2.4,8.3Hz,1H), 6.71(d,J=7.4Hz,1H), 6.97-7.10(m,3H), 7.17(dd,J=7.8,7.8Hz,1H), 7.22-7.31(m,2H), 7.61-7.68(m,2H), 7.79(d,J=12.2Hz,1H), 8.69(s,1H), 9.81(s,1H), 10.16(s,1H), 12.32(s,1H)
62	NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ; 1.10-1.25(m,1H), 1.27-1.50(m,7H), 1.60-1.70(m,1H), 1.71-1.82(m,2H), 1.89-2.02(m,2H), 2.70(d,J=4.4Hz,3H), 3.50-3.67(m,1H), 4.48(q,J=7.4Hz,2H), 6.39(d,J=6.4Hz,1H), 6.75(d,J=6.8Hz,1H), 6.93(d,J=7.8Hz,1H), 7.00(d,J=7.8Hz,1H), 7.13(dd,J=7.8,7.8Hz,1H), 7.82(d,J=12.2Hz,1H), 8.15(q,J=4.4Hz,1H), 8.79(s,1H), 9.65(s,1H), 12.47(s,1H)
135	NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ; 1.10-1.24(m,1H), 1.25-1.50(m,9H), 1.60-1.70(m,1H), 1.70-1.83(m,4H), 1.92-2.00(m,2H), 3.48-3.60(m,2H), 3.61-3.71(m,2H), 3.98-4.08(m,1H), 4.43(q,J=7.3Hz,2H), 4.54(d,J=5.4Hz,1H), 4.56-4.65(m,2H), 6.30(dd,J=2.0,7.8Hz,1H), 6.70(d,J=7.3Hz,1H), 7.77(d,J=12.7Hz,1H), 8.65(s,1H), 10.30(d,J=7.9Hz,1H)
136	NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ; 1.10-1.23(m,1H), 1.25-1.50(m,8H), 1.60-1.69(m,1H), 1.72-1.80(m,2H), 1.91-2.00(m,2H), 2.44-2.54(m,1H), 3.39-3.60(m,5H), 3.62-3.68(m,1H), 3.75-3.85(m,2H), 4.08-4.18(m,1H), 4.44(q,J=7.0Hz,2H), 4.60-4.65(m,1H), 4.75(d,J=4.3Hz,1H), 4.89(d,J=5.3Hz,1H), 6.32(dd,J=2.1,8.1Hz,1H), 6.71(d,J=7.5Hz,1H), 7.74(d,J=12.4Hz,1H), 8.66(s,1H), 10.29(d,J=7.5Hz,1H)
137	NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ; 1.11-1.24(m,1H), 1.27-1.49(m,7H), 1.60-1.80(m,4H), 1.90-2.03(m,3H), 2.27(t,J=7.4Hz,2H), 2.85(s,3H), 3.11(s,3H), 3.50-3.62(m,1H), 4.42(q,J=7.0Hz,2H), 5.03-5.12(m,1H), 6.32(d,J=6.4Hz,1H), 6.70(d,J=6.8Hz,1H), 7.77(d,J=12.2Hz,1H), 8.64(s,1H), 10.46(d,J=8.3Hz,1H), 12.12(brs,1H)
138	NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ; 1.10-1.25(m,1H), 1.27-1.49(m,7H), 1.60-1.69(m,1H), 1.72-1.80(m,2H), 1.91-2.00(m,2H), 3.51-3.62(m,1H), 4.05(d,J=5.4Hz,2H), 4.43(q,J=6.9Hz,2H), 6.31(dd,J=2.4,8.3Hz,1H), 6.71(d,J=7.4Hz,1H), 7.77(d,J=12.2Hz,1H), 8.65(s,1H), 10.35(t,J=5.4Hz,1H), 12.63(brs,1H)
139	NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ; 1.10-1.25(m,1H), 1.26-1.50(m,7H), 1.60-1.69(m,1H), 1.71-1.80(m,2H), 1.91-2.00(m,2H), 2.48(t,J=6.9Hz,2H), 3.44(dt,J=5.8,6.9Hz,2H), 3.50-3.62(m,1H), 4.43(q,J=7.3Hz,2H), 6.29(dd,J=2.5,8.3Hz,1H), 6.70(d,J=7.3Hz,1H), 7.74(d,J=12.3Hz,1H), 8.64(s,1H), 10.20(t,J=5.8Hz,1H), 12.25(brs,1H)
140	NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ; 1.10-1.24(m,1H), 1.26-1.50(m,7H), 1.60-1.69(m,1H), 1.70-1.80(m,4H), 1.91-2.00(m,2H), 2.27(t,J=7.3Hz,2H), 3.28-3.36(m,2H), 3.50-3.62(m,1H), 4.43(q,J=7.3Hz,2H), 6.30(dd,J=2.2,8.3Hz,1H), 6.70(d,J=7.3Hz,1H), 7.76(d,J=12.2Hz,1H), 8.65(s,1H), 10.14(t,J=5.8Hz,1H), 12.07(brs,1H)

【0082】

【表 23】

Ex	Data
141	NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ; 1.10-1.25(m,1H), 1.27-1.50(m,7H), 1.60-1.70(m,1H), 1.72-1.81(m,2H), 1.92-2.01(m,2H), 3.52-3.64(m,1H), 4.50(q,J=7.3Hz,2H), 6.42(dd,J=2.0,7.3Hz,1H), 6.74(d,J=6.8Hz,1H), 7.81(d,J=8.8Hz,2H), 7.83(d,J=11.7Hz,1H), 7.94(d,J=8.8Hz,2H), 8.81(s,1H), 12.70(br s,1H), 12.96(s,1H)
142	NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ; 1.10-1.24(m,1H), 1.26-1.50(m,7H), 1.50-1.60(m,4H), 1.60-1.69(m,1H), 1.70-1.80(m,2H), 1.91-2.00(m,2H), 2.25(t,J=7.4Hz,2H), 3.28-3.34(m,2H), 3.50-3.62(m,1H), 4.43(q,J=7.3Hz,2H), 6.30(dd,J=2.0,8.3Hz,1H), 6.70(d,J=7.3Hz,1H), 7.76(d,J=12.7Hz,1H), 8.65(s,1H), 10.13(t,J=5.8Hz,1H), 12.02(brs,1H)
143	NMR(DMSO-d <sub>6</sub> 80°C) δ; 1.13-1.28(m,1H), 1.28-1.50(m,7H), 1.58-1.68(m,1H), 1.70-1.83(m,4H), 1.93-2.01(m,2H), 2.05-2.40(m,2H), 2.77(s,3H), 3.40-3.58(m,3H), 4.24(q,J=7.3Hz,2H), 5.75(dd,J=2.2,8.3Hz,1H), 6.61(d,J=7.3Hz,1H), 7.67(d,J=12.7Hz,1H), 7.90(s,1H), 11.68(brs,1H)
144	NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ; 1.10-1.24(m,1H), 1.25-1.50(m,8H), 1.60-1.68(m,2H), 1.70-1.80(m,3H), 1.82-1.91(m,1H), 1.92-2.00(m,2H), 2.43-2.50(m,1H), 2.76-2.90(m,1H), 2.94-3.10(m,1H), 3.42-3.58(m,2H), 4.24-4.40(m,3H), 6.11(dd,J=2.0,7.8Hz,1H), 6.62(d,J=7.3Hz,1H), 7.67(d,J=12.7Hz,1H), 8.03(s,1H), 12.24(s,1H)
145	NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ; 1.10-1.25(m,1H), 1.27-1.50(m,7H), 1.61-1.70(m,1H), 1.72-1.80(m,2H), 1.92-2.00(m,2H), 3.53-3.65(m,1H), 4.50(q,J=7.3Hz,2H), 6.42(dd,J=2.0,7.8Hz,1H), 6.75(d,J=6.8Hz,1H), 7.48(dd,J=6.8,7.8Hz,1H), 7.65(d,J=7.8Hz,1H), 7.83(d,J=12.2Hz,1H), 7.90(d,J=6.8Hz,1H), 8.33(brs,1H), 8.81(s,1H), 12.82(s,1H), 12.99(brs,1H)
146	NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ; 1.10-1.25(m,1H), 1.27-1.50(m,7H), 1.60-1.70(m,1H), 1.71-1.80(m,2H), 1.92-2.00(m,2H), 3.50-3.62(m,1H), 4.46(q,J=6.8Hz,2H), 6.28(dd,J=2.0,7.8Hz,1H), 6.72(d,J=6.9Hz,1H), 7.12(dd,J=8.2,8.3Hz,1H), 7.48(dd,J=7.8,8.2Hz,1H), 7.83(d,J=12.2Hz,1H), 7.90(d,J=7.8Hz,1H), 8.55(d,J=8.3Hz,1H), 8.77(s,1H), 13.15(brs,2H)
148	NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ; 1.11-1.25(m,1H), 1.26-1.48(m,7H), 1.60-1.68(m,1H), 1.71-1.80(m,2H), 1.91-2.00(m,2H), 3.03(dd,J=7.9,13.9Hz,1H), 3.17(dd,J=5.1,13.9Hz,1H), 3.50-3.62(m,1H), 4.41(q,J=7.0Hz,2H), 4.70-4.77(m,1H), 6.31(dd,J=2.5,8.3Hz,1H), 6.70(d,J=7.3Hz,1H), 7.17-7.30(m,5H), 7.75(d,J=12.2Hz,1H), 8.62(s,1H), 10.49(d,J=7.8Hz,1H)
149	NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ; 1.11-1.25(m,1H), 1.27-1.48(m,7H), 1.60-1.68(m,1H), 1.71-1.80(m,2H), 1.92-2.00(m,2H), 3.03(dd,J=7.9,13.9Hz,1H), 3.17(dd,J=5.1,13.9Hz,1H), 3.50-3.62(m,1H), 4.41(q,J=6.8Hz,2H), 4.70-4.77(m,1H), 6.31(d,J=7.3Hz,1H), 6.70(d,J=7.3Hz,1H), 7.16-7.30(m,5H), 7.75(d,J=12.2Hz,1H), 8.62(s,1H), 10.49(d,J=7.8Hz,1H)
150	NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ; 1.11-1.24(m,1H), 1.26-1.49(m,7H), 1.60-1.69(m,1H), 1.71-1.81(m,2H), 1.91-2.01(m,2H), 3.50-3.62(m,1H), 3.69(dd,J=3.4,10.3Hz,1H), 3.83(dd,J=3.7,10.3Hz,1H), 4.43(q,J=7.0Hz,2H), 4.49-4.55(m,1H), 5.13(brs,1H), 6.30(dd,J=1.9,8.3Hz,1H), 6.71(d,J=7.3Hz,1H), 7.77(d,J=12.2Hz,1H), 8.65(s,1H), 10.56(d,J=7.8Hz,1H), 12.40-12.90(br,1H)
151	NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ; 1.10-1.23(m,1H), 1.27-1.50(m,7H), 1.61-1.70(m,1H), 1.72-1.81(m,2H), 1.91-2.00(m,2H), 3.54-3.67(m,1H), 4.50(q,J=7.3Hz,2H), 6.40(brs,2H), 6.76(d,J=7.4Hz,1H), 7.79(d,J=12.2Hz,1H), 8.77(s,1H), 10.70(brs,3H), 11.92(s,1H)
152	NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ; 1.10-1.24(m,1H), 1.26-1.60(m,11H), 1.60-1.69(m,1H), 1.71-1.80(m,2H), 1.92-2.00(m,2H), 2.08(t,J=7.1Hz,2H), 3.26-3.34(m,2H), 3.50-3.62(m,1H), 4.43(q,J=7.1Hz,2H), 6.30(dd,J=2.2,8.3Hz,1H), 6.67-6.73(m,2H), 7.25(brs,1H), 7.76(d,J=12.2Hz,1H), 8.65(s,1H), 10.12(t,J=5.6Hz,1H)

【0083】

【表 24】

Ex	Data
155	NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ; 1.21(t,J=7.1Hz,3H), 1.24(d,J=6.3Hz,6H), 1.36(t,J=7.1Hz,3H), 3.93(quintet, J=6.3Hz,1H), 4.09-4.16(m,4H), 4.43(q,J=7.1Hz,2H), 6.38(dd,J=2.2,8.0Hz,1H), 6.72(d,J=7.3Hz, 1H), 7.83(d,J=12.2Hz,1H), 8.66(s,1H), 10.39(t,J=5.8Hz,1H)
158	NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ; 1.21(t,J=6.8Hz,3H), 1.37(t,J=6.8Hz,3H), 1.54-1.67(m,4H), 1.67-1.77(m,2 H), 1.97-2.09(m,2H), 3.96-4.06(m,1H), 4.09-4.16(m,4H), 4.43(q,J=6.8Hz,2H), 6.53(dd,J=2.2, 6.8Hz,1H), 6.68(d,J=7.3Hz,1H), 7.77(d,J=12.2Hz,1H), 8.67(s,1H), 10.39(t,J=5.9Hz,1H)
161	NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ; 1.21(t,J=6.9Hz,3H), 1.38(t,J=6.8Hz,3H), 1.45-1.75(m,10H), 1.88-1.98(m, 2H), 3.66-3.80(m,1H), 4.09-4.16(m,4H), 4.43(q,J=6.8Hz,2H), 6.38(dd,J=2.0,7.8Hz,1H), 6.60 (d,J=7.4Hz,1H), 7.78(d,J=12.2Hz,1H), 8.66(s,1H), 10.39(t,J=5.8Hz,1H)
164	NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ; 1.21(t,J=6.8Hz,3H), 1.36(t,J=6.9Hz,3H), 1.62-1.75(m,2H), 2.16-2.25(m,2 H), 2.65-2.73(m,2H), 2.81-2.90(m,2H), 3.60-3.73(m,1H), 4.05-4.16(m,4H), 4.44(q,J=6.9Hz,2 H), 6.50(dd,J=2.4,8.8Hz,1H), 6.74(d,J=7.3Hz,1H), 7.78(d,J=12.2Hz,1H), 8.66(s,1H), 10.37(t,J =5.8Hz,1H)
165	NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ; 1.21(t,J=6.4Hz,6H), 1.37(t,J=7.4Hz,3H), 2.02(quintet,J=6.4Hz,1H), 4.05 (d,J=5.3Hz,2H), 4.43(q,J=7.4Hz,2H), 6.36(dd,J=2.0,7.8Hz,1H), 6.71(d,J=7.3Hz,1H), 7.78(d,J= 12.2Hz,1H), 8.66(s,1H), 10.36(t,J=5.3Hz,1H), 12.64(brs,1H)
168	NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ; 1.38(t,J=6.8Hz,3H), 1.54-1.67(m,4H), 1.67-1.77(m,2H), 1.97-2.09(m,2H), 3.96-4.06(m,1H), 4.05(d,J=5.9Hz,2H), 4.43(q,J=6.8Hz,2H), 6.52(dd,J=2.0,6.4Hz,1H), 6.68(d, J=7.3Hz,1H), 7.77(d,J=12.2Hz,1H), 8.66(s,1H), 10.36(t,J=5.9Hz,1H), 12.63(brs,1H)
171	NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ; 1.38(t,J=6.8Hz,3H), 1.45-1.75(m,10H), 1.88-1.98(m,2H), 3.66-3.80(m,1 H), 4.05(d,J=5.8Hz,2H), 4.43(q,J=6.8Hz,2H), 6.36(dd,J=2.0,7.8Hz,1H), 6.60(d,J=7.3Hz,1H), 7.77(d,J=12.2Hz,1H), 8.66(s,1H), 10.35(t,J=5.8Hz,1H), 12.63(brs,1H)
172	NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ; 1.38(t,J=6.8Hz,3H), 1.45-1.67(m,8H), 1.68-1.88(m,6H), 3.68-3.80(m,1H), 4.05(d,J=5.4Hz,2H), 4.43(q,J=6.8Hz,2H), 6.34(dd,J=2.0,7.9Hz,1H), 6.59(d,J=7.3Hz,1H), 7.77 (d,J=12.2Hz,1H), 8.66(s,1H), 10.36(t,J=5.4Hz,1H), 12.63(brs,1H)
174	NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ; 1.21(t,J=7.0Hz,3H), 1.62-1.75(m,2H), 2.16-2.25(m,2H), 2.64-2.73(m,2H), 2.81-2.91(m,2H), 3.61-3.73(m,1H), 4.05(d,J=5.7Hz,2H), 4.44(q,J=7.0Hz,2H), 6.50(dd,J=2.0, 8.5Hz,1H), 6.74(d,J=7.3Hz,1H), 7.78(d,J=12.2Hz,1H), 8.66(s,1H), 10.34(t,J=5.7Hz,1H), 12.64 (brs,1H)
175	NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ; 1.10-1.25(m,4H), 1.27-1.49(m,4H), 1.60-1.69(m,1H), 1.71-1.81(m,2H), 1.93-2.02(m,2H), 3.50-3.62(m,1H), 3.93(s,3H), 4.09-4.16(m,4H), 6.34(dd,J=2.0,7.8Hz,1H), 6. 68(d,J=7.3Hz,1H), 7.76(d,J=12.2Hz,1H), 8.64(s,1H), 10.39(t,J=5.3Hz,1H)
176	NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ; 1.10-1.25(m,4H), 1.27-1.49(m,4H), 1.50(d,J=6.3Hz,6H), 1.61-1.70(m,1 H), 1.71-1.80(m,2H), 1.91-2.00(m,2H), 3.53-3.65(m,1H), 4.09-4.16(m,4H), 5.12(quintet,J=6.3 Hz,1H), 6.32(dd,J=2.5,8.3Hz,1H), 6.87(d,J=7.4Hz,1H), 7.80(d,J=12.2Hz,1H), 8.65(s,1H), 10.3 8(t,J=5.9Hz,1H)
180	NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ; 1.10-1.25(m,4H), 1.27-1.49(m,5H), 1.55-1.83(m,8H), 1.85-1.95(m,2H), 1.95-2.03(m,2H), 2.04-2.15(m,2H), 3.50-3.63(m,1H), 4.09-4.16(m,4H), 4.60-4.70(m,1H), 6.40 (dd,J=2.0,8.0Hz,1H), 6.79(d,J=6.8Hz,1H), 7.80(d,J=12.3Hz,1H), 8.64(s,1H), 10.36(t,J=5.3Hz,1 H)

【0084】

【表 25】

Ex	Data
181	NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ; 1.10-1.24(m,4H), 1.24-1.46(m,4H), 1.60-1.69(m,1H), 1.71-1.80(m,2H), 1.90-1.99(m,2H), 3.40-3.52(m,1H), 4.09-4.16(m,4H), 5.08(d,J=5.3Hz,2H), 5.26(dd,J=1.5,5.9Hz,1H), 5.30(brs,1H), 5.94-6.06(m,1H), 6.34(dd,J=2.5,7.8Hz,1H), 6.69(d,J=7.3Hz,1H), 7.76(d,J=12.2Hz,1H), 8.68(s,1H), 10.38(t,J=5.3Hz,1H)
182	NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ; 1.10-1.25(m,1H), 1.27-1.49(m,4H), 1.60-1.69(m,1H), 1.71-1.81(m,2H), 1.93-2.02(m,2H), 3.49-3.62(m,1H), 3.93(s,3H), 4.06(d,J=5.4Hz,2H), 6.33(dd,J=2.4,8.3Hz,1H), 6.67(d,J=7.4Hz,1H), 7.76(d,J=12.2Hz,1H), 8.63(s,1H), 10.36(t,J=5.4Hz,1H), 12.63(brs,1H)
183	NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ; 1.10-1.25(m,1H), 1.27-1.49(m,4H), 1.50(d,J=6.8Hz,6H), 1.60-1.70(m,1H), 1.71-1.80(m,2H), 1.91-2.00(m,2H), 3.53-3.65(m,1H), 4.05(d,J=5.4Hz,2H), 5.12(quintet,J=6.8Hz,1H), 5.26(dd,J=2.5,8.3Hz,1H), 6.37(d,J=6.9Hz,1H), 7.76(d,J=12.2Hz,1H), 8.66(s,1H), 10.34(t,J=5.4Hz,1H), 12.62(brs,1H)
187	NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ; 1.10-1.25(m,1H), 1.23-1.48(m,5H), 1.53-1.81(m,8H), 1.85-1.94(m,2H), 1.94-2.02(m,2H), 2.04-2.13(m,2H), 3.50-3.64(m,1H), 4.05(d,J=5.4Hz,2H), 4.56-4.67(m,1H), 5.08(d,J=5.4Hz,2H), 5.26(dd,J=1.5,5.9Hz,1H), 6.78(d,J=7.4Hz,1H), 7.76(d,J=12.2Hz,1H), 8.68(s,1H), 10.33(t,J=5.4Hz,1H), 12.63(brs,1H)
188	NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ; 1.10-1.24(m,1H), 1.24-1.46(m,4H), 1.60-1.69(m,1H), 1.71-1.80(m,2H), 1.89-1.98(m,2H), 3.38-3.50(m,1H), 4.05(d,J=5.4Hz,2H), 5.08(d,J=5.4Hz,2H), 5.26(dd,J=1.5,7.3Hz,1H), 5.30(brs,1H), 5.95-6.07(m,1H), 6.33(dd,J=2.0,8.3Hz,1H), 6.69(d,J=7.3Hz,1H), 7.76(d,J=12.2Hz,1H), 8.68(s,1H), 10.34(t,J=5.4Hz,1H), 12.64(brs,1H)

## 【0085】

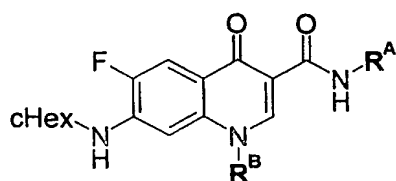
以下の表 26～33 に、他の本発明化合物の構造を示す。これらは、上記の製造法や、実施例記載の方法、若しくは当業者にとって自明である方法、又はこれらの変法を用いることにより容易に製造することができる。

なお、表中の意味は以下の意味を示す。

No: 化合物番号。

## 【0086】

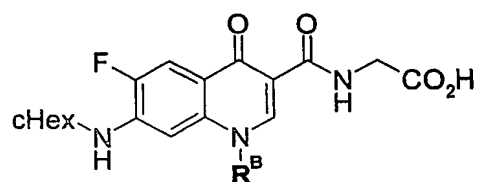
【表 26】



No	R <sup>A</sup>	R <sup>B</sup>
A1	HO <sub>3</sub> SO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	iPr
A2	HO <sub>3</sub> S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	iPr
A3	(HO) <sub>2</sub> (O)PO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	iPr
A4	(HO) <sub>2</sub> (O)P(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	iPr
A5	(HO) <sub>2</sub> (O)P(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	iPr
A6	2-HO <sub>2</sub> CCH <sub>2</sub> -Ph-	iPr
A7	3-HO <sub>2</sub> CCH <sub>2</sub> -Ph-	iPr
A8	4-HO <sub>2</sub> CCH <sub>2</sub> -Ph-	iPr
A9	HO <sub>2</sub> C(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH(H <sub>2</sub> NOC)-	iPr
A10	(1R,2S,3R,4S)-2,3,4-triHO-cHex	iPr
A11	(1S,2R,3S,4R)-2,3,4-triHO-cHex	iPr
A12	(1S,2R,3S,4R)-2,3,4-triHO-cPen	iPr
A13	(1R,2S,3R,4S)-2,3,4-triHO-cPen	iPr
A14	(1S,2R,3S,4R)-2,3-diHO-4-HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-cPen	iPr
A15	(1R,2S,3R,4S)-2,3-diHO-4-HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-cPen	iPr
A16	HO <sub>3</sub> SO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	cPen
A17	HO <sub>3</sub> S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	cPen
A18	(HO) <sub>2</sub> (O)PO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	cPen
A19	(HO) <sub>2</sub> (O)P(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	cPen
A20	(HO) <sub>2</sub> (O)P(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	cPen
A21	2-HO <sub>2</sub> CCH <sub>2</sub> -Ph-	cPen
A22	3-HO <sub>2</sub> CCH <sub>2</sub> -Ph-	cPen
A23	4-HO <sub>2</sub> CCH <sub>2</sub> -Ph-	cPen
A24	HO <sub>2</sub> C(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH(H <sub>2</sub> NOC)-	cPen
A25	(1R,2S,3R,4S)-2,3,4-triHO-cHex	cPen
A26	(1S,2R,3S,4R)-2,3,4-triHO-cHex	cPen
A27	(1S,2R,3S,4R)-2,3,4-triHO-cPen	cPen
A28	(1R,2S,3R,4S)-2,3,4-triHO-cPen	cPen
A29	(1S,2R,3S,4R)-2,3-diHO-4-HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-cPen	cPen
A30	(1R,2S,3R,4S)-2,3-diHO-4-HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-cPen	cPen

【0087】

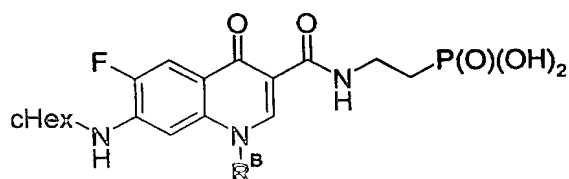
【表 27】



No	R <sup>B</sup>	No	R <sup>B</sup>
B1	3-THF	B14	HOCH <sub>2</sub> CH(Me)-
B2	3-THSF	B15	HOCH(Me)CH <sub>2</sub> -
B3	3-pyrr	B16	AcCH <sub>2</sub> -
B4	1-Me-3-pyrr	B17	HO <sub>2</sub> CCH <sub>2</sub> -
B5	cPr	B18	HO <sub>2</sub> CCH(Me)-
B6	cBu	B19	H <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -
B7	cHep	B20	Me <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -
B8	iBu	B21	(1R,2S,3R,4S)-2,3,4-triHO-cHex
B9	tBu	B22	(1S,2R,3S,4R)-2,3,4-triHO-cHex
B10	HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	B23	(1S,2R,3S,4R)-2,3,4-triHO-cPen
B11	MeO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	B24	(1R,2S,3R,4S)-2,3,4-triHO-cPen
B12	HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	B25	(1S,2R,3S,4R)-2,3-diHO-4-HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-cPen
B13	MeO(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	B26	(1R,2S,3R,4S)-2,3-diHO-4-HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-cPen

【0088】

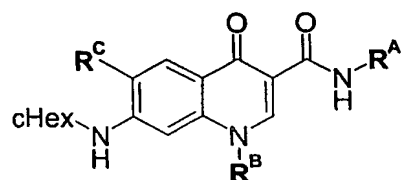
【表 28】



No	R <sup>B</sup>	No	R <sup>B</sup>
B27	3-THF	B40	HOCH <sub>2</sub> CH(Me)-
B28	3-THSF	B41	HOCH(Me)CH <sub>2</sub> -
B29	3-pyrr	B42	AcCH <sub>2</sub> -
B30	1-Me-3-pyrr	B43	HO <sub>2</sub> CCH <sub>2</sub> -
B31	cPr	B44	HO <sub>2</sub> CCH(Me)-
B32	cBu	B45	H <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -
B33	cHep	B46	Me <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -
B34	iBu	B47	(1R,2S,3R,4S)-2,3,4-triHO-cHex
B35	tBu	B48	(1S,2R,3S,4R)-2,3,4-triHO-cHex
B36	HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	B49	(1S,2R,3S,4R)-2,3,4-triHO-cPen
B37	MeO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	B50	(1R,2S,3R,4S)-2,3,4-triHO-cPen
B38	HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	B51	(1S,2R,3S,4R)-2,3-diHO-4-HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-cPen
B39	MeO(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	B52	(1R,2S,3R,4S)-2,3-diHO-4-HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-cPen

【0089】

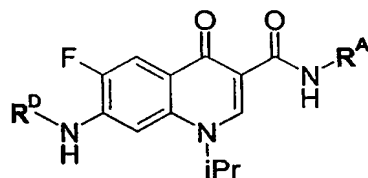
【表29】



No	R <sup>A</sup>	R <sup>B</sup>	R <sup>C</sup>	No	R <sup>A</sup>	R <sup>B</sup>	R <sup>C</sup>
C1	HO <sub>2</sub> CCH <sub>2</sub> -	iPr	Me	C9	HO <sub>2</sub> CCH <sub>2</sub> -	cPen	Me
C2	HO <sub>2</sub> CCH <sub>2</sub> -	iPr	Cl	C10	HO <sub>2</sub> CCH <sub>2</sub> -	cPen	Cl
C3	HO <sub>2</sub> CCH <sub>2</sub> -	iPr	OMe	C11	HO <sub>2</sub> CCH <sub>2</sub> -	cPen	OMe
C4	HO <sub>2</sub> CCH <sub>2</sub> -	iPr	Cl	C12	HO <sub>2</sub> CCH <sub>2</sub> -	cPen	Cl
C5	(HO) <sub>2</sub> (O)P(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	iPr	Me	C13	(HO) <sub>2</sub> (O)P(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	cPen	Me
C6	(HO) <sub>2</sub> (O)P(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	iPr	Cl	C14	(HO) <sub>2</sub> (O)P(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	cPen	Cl
C7	(HO) <sub>2</sub> (O)P(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	iPr	OMe	C15	(HO) <sub>2</sub> (O)P(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	cPen	OMe
C8	(HO) <sub>2</sub> (O)P(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	iPr	Cl	C16	(HO) <sub>2</sub> (O)P(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	cPen	Cl

【0090】

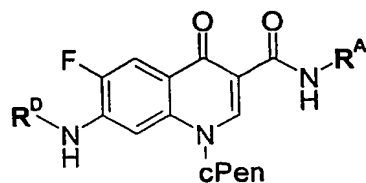
【表30】



No	R <sup>A</sup>	R <sup>D</sup>
D1	HO <sub>2</sub> CCH <sub>2</sub> -	(1R,2S,3R,4S)-2,3,4-triHO-cHex
D2	HO <sub>2</sub> CCH <sub>2</sub> -	(1S,2R,3S,4R)-2,3,4-triHO-cHex
D3	HO <sub>2</sub> CCH <sub>2</sub> -	(1S,2R,3S,4R)-2,3,4-triHO-cPen
D4	HO <sub>2</sub> CCH <sub>2</sub> -	(1R,2S,3R,4S)-2,3,4-triHO-cPen
D5	HO <sub>2</sub> CCH <sub>2</sub> -	(1S,2R,3S,4R)-2,3-diHO-4-HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-cPen
D6	HO <sub>2</sub> CCH <sub>2</sub> -	(1R,2S,3R,4S)-2,3-diHO-4-HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-cPen
D7	HO <sub>2</sub> CCH <sub>2</sub> -	cHex-CH <sub>2</sub> -
D8	HO <sub>2</sub> CCH <sub>2</sub> -	oxepan-4-yl
D9	HO <sub>2</sub> CCH <sub>2</sub> -	azepin-4-yl
D10	HO <sub>2</sub> CCH <sub>2</sub> -	1-Me-azepin-4-yl
D11	(HO) <sub>2</sub> (O)P(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	(1R,2S,3R,4S)-2,3,4-triHO-cHex
D12	(HO) <sub>2</sub> (O)P(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	(1S,2R,3S,4R)-2,3,4-triHO-cHex
D13	(HO) <sub>2</sub> (O)P(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	(1S,2R,3S,4R)-2,3,4-triHO-cPen
D14	(HO) <sub>2</sub> (O)P(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	(1R,2S,3R,4S)-2,3,4-triHO-cPen
D15	(HO) <sub>2</sub> (O)P(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	(1S,2R,3S,4R)-2,3-diHO-4-HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-cPen
D16	(HO) <sub>2</sub> (O)P(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	(1R,2S,3R,4S)-2,3-diHO-4-HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-cPen
D17	(HO) <sub>2</sub> (O)P(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	cHex-CH <sub>2</sub> -
D18	(HO) <sub>2</sub> (O)P(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	oxepan-4-yl
D19	(HO) <sub>2</sub> (O)P(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	azepin-4-yl
D20	(HO) <sub>2</sub> (O)P(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	1-Me-azepin-4-yl

【0091】

【表 31】

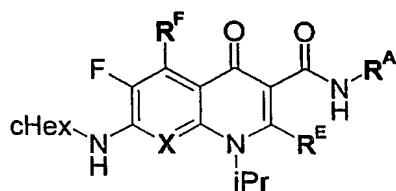


No	R <sup>A</sup>	R <sup>D</sup>
D21	HO <sub>2</sub> CCH <sub>2</sub> -	(1R,2S,3R,4S)-2,3,4-triHO-cHex
D22	HO <sub>2</sub> CCH <sub>2</sub> -	(1S,2R,3S,4R)-2,3,4-triHO-cHex
D23	HO <sub>2</sub> CCH <sub>2</sub> -	(1R,2S,3S,4R)-2,3,4-triHO-cPen
D24	HO <sub>2</sub> CCH <sub>2</sub> -	(1R,2S,3R,4S)-2,3,4-triHO-cPen
D25	HO <sub>2</sub> CCH <sub>2</sub> -	(1S,2R,3S,4R)-2,3-diHO-4-HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-cPen
D26	HO <sub>2</sub> CCH <sub>2</sub> -	(1R,2S,3R,4S)-2,3-diHO-4-HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-cPen
D27	HO <sub>2</sub> CCH <sub>2</sub> -	cHex-CH <sub>2</sub> -
D28	HO <sub>2</sub> CCH <sub>2</sub> -	oxepan-4-yl
D29	HO <sub>2</sub> CCH <sub>2</sub> -	azepin-4-yl
D30	HO <sub>2</sub> CCH <sub>2</sub> -	1-Me-azepin-4-yl
D31	(HO) <sub>2</sub> (O)P(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	(1R,2S,3R,4S)-2,3,4-triHO-cHex
D32	(HO) <sub>2</sub> (O)P(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	(1S,2R,3S,4R)-2,3,4-triHO-cHex
D33	(HO) <sub>2</sub> (O)P(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	(1S,2R,3S,4R)-2,3,4-triHO-cPen
D34	(HO) <sub>2</sub> (O)P(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	(1R,2S,3R,4S)-2,3,4-triHO-cPen
D35	(HO) <sub>2</sub> (O)P(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	(1S,2R,3S,4R)-2,3-diHO-4-HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-cPen
D36	(HO) <sub>2</sub> (O)P(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	(1R,2S,3R,4S)-2,3-diHO-4-HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-cPen
D37	(HO) <sub>2</sub> (O)P(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	cHex-CH <sub>2</sub> -
D38	(HO) <sub>2</sub> (O)P(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	oxepan-4-yl
D39	(HO) <sub>2</sub> (O)P(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	azepin-4-yl
D40	(HO) <sub>2</sub> (O)P(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	1-Me-azepin-4-yl

【0092】



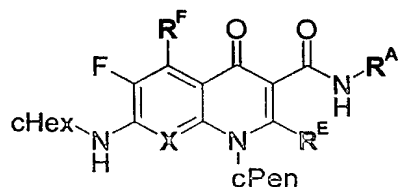
【表 3 2】



No	R <sup>A</sup>	R <sup>E</sup>	R <sup>F</sup>	X	No	R <sup>A</sup>	R <sup>E</sup>	R <sup>F</sup>	X
E1	HO <sub>2</sub> CCH <sub>2</sub> -	F	H	C-H	E14	(HO) <sub>2</sub> (O)P(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	F	H	C-H
E2	HO <sub>2</sub> CCH <sub>2</sub> -	Cl	H	C-H	E15	(HO) <sub>2</sub> (O)P(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	Cl	H	C-H
E3	HO <sub>2</sub> CCH <sub>2</sub> -	Me	H	C-H	E16	(HO) <sub>2</sub> (O)P(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	Me	H	C-H
E4	HO <sub>2</sub> CCH <sub>2</sub> -	F <sub>3</sub> C-	H	C-H	E17	(HO) <sub>2</sub> (O)P(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	F <sub>3</sub> C-	H	C-H
E5	HO <sub>2</sub> CCH <sub>2</sub> -	H	F	C-H	E18	(HO) <sub>2</sub> (O)P(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	H	F	C-H
E6	HO <sub>2</sub> CCH <sub>2</sub> -	H	Cl	C-H	E19	(HO) <sub>2</sub> (O)P(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	H	Cl	C-H
E7	HO <sub>2</sub> CCH <sub>2</sub> -	H	Me	C-H	E20	(HO) <sub>2</sub> (O)P(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	H	Me	C-H
E8	HO <sub>2</sub> CCH <sub>2</sub> -	H	F <sub>3</sub> C-	C-H	E21	(HO) <sub>2</sub> (O)P(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	H	F <sub>3</sub> C-	C-H
E9	HO <sub>2</sub> CCH <sub>2</sub> -	H	H	C-F	E22	(HO) <sub>2</sub> (O)P(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	H	H	C-F
E10	HO <sub>2</sub> CCH <sub>2</sub> -	H	H	C-Cl	E23	(HO) <sub>2</sub> (O)P(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	H	H	C-Cl
E11	HO <sub>2</sub> CCH <sub>2</sub> -	H	H	C-Me	E24	(HO) <sub>2</sub> (O)P(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	H	H	C-Me
E12	HO <sub>2</sub> CCH <sub>2</sub> -	H	H	C-CF <sub>3</sub>	E25	(HO) <sub>2</sub> (O)P(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	H	H	C-CF <sub>3</sub>
E13	HO <sub>2</sub> CCH <sub>2</sub> -	H	H	N	E26	(HO) <sub>2</sub> (O)P(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	H	H	N

【0093】

【表 3 3】



No	R <sup>A</sup>	R <sup>E</sup>	R <sup>F</sup>	X	No	R <sup>A</sup>	R <sup>E</sup>	R <sup>F</sup>	X
E27	HO <sub>2</sub> CCH <sub>2</sub> -	F	H	C-H	E40	(HO) <sub>2</sub> (O)P(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	F	H	C-H
E28	HO <sub>2</sub> CCH <sub>2</sub> -	Cl	H	C-H	E41	(HO) <sub>2</sub> (O)P(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	Cl	H	C-H
E29	HO <sub>2</sub> CCH <sub>2</sub> -	Me	H	C-H	E42	(HO) <sub>2</sub> (O)P(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	Me	H	C-H
E30	HO <sub>2</sub> CCH <sub>2</sub> -	F <sub>3</sub> C-	H	C-H	E43	(HO) <sub>2</sub> (O)P(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	F <sub>3</sub> C-	H	C-H
E31	HO <sub>2</sub> CCH <sub>2</sub> -	H	F	C-H	E44	(HO) <sub>2</sub> (O)P(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	H	F	C-H
E32	HO <sub>2</sub> CCH <sub>2</sub> -	H	Cl	C-H	E45	(HO) <sub>2</sub> (O)P(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	H	Cl	C-H
E33	HO <sub>2</sub> CCH <sub>2</sub> -	H	Me	C-H	E46	(HO) <sub>2</sub> (O)P(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	H	Me	C-H
E34	HO <sub>2</sub> CCH <sub>2</sub> -	H	F <sub>3</sub> C-	C-H	E47	(HO) <sub>2</sub> (O)P(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	H	F <sub>3</sub> C-	C-H
E35	HO <sub>2</sub> CCH <sub>2</sub> -	H	H	C-F	E48	(HO) <sub>2</sub> (O)P(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	H	H	C-F
E36	HO <sub>2</sub> CCH <sub>2</sub> -	H	H	C-Cl	E49	(HO) <sub>2</sub> (O)P(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	H	H	C-Cl
E37	HO <sub>2</sub> CCH <sub>2</sub> -	H	H	C-Me	E50	(HO) <sub>2</sub> (O)P(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	H	H	C-Me
E38	HO <sub>2</sub> CCH <sub>2</sub> -	H	H	C-CF <sub>3</sub>	E51	(HO) <sub>2</sub> (O)P(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	H	H	C-CF <sub>3</sub>
E39	HO <sub>2</sub> CCH <sub>2</sub> -	H	H	N	E52	(HO) <sub>2</sub> (O)P(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	H	H	N

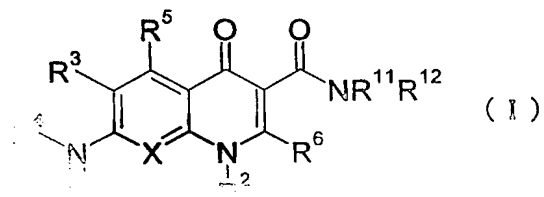
## 【書類名】要約書

## 【要約】

【課題】優れた血小板凝集阻害作用を有する化合物の提供。

【解決手段】式(I)で示されるキノロン誘導体又はその塩。

## 【化】



【式中の記号は、以下の意味を示す。】

$R^{11}$ : H、又は低級アルキル等。 $R^{12}$ : H、低級アルキル、又はアリール等。あるいは、 $R^{11}$ と $R^{12}$ は隣接する窒素原子とともに非芳香族ヘテロ環を示してもよい。 $R^2$ : 低級アルキル、又はシクロアルキル等。 $R^3, R^4$ : H、又はハロゲン等。 $R^4$ : シクロアルキル、又は芳香族ヘテロ環等。 $X$ : C- $R^7$ 、又はN。 $R^5, R^6, R^7$ : 同一又は異なって、H等。]

【選択図】なし

特願 2 0 0 3 - 2 7 8 8 5 2

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [ 0 0 0 0 0 6 6 7 7 ]

1. 変更年月日 1 9 9 0 年 8 月 1 0 日

[変更理由] 新規登録

住 所 東京都中央区日本橋本町 2 丁目 3 番 1 1 号

氏 名 山之内製薬株式会社

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**